35

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

Année 1970

Contribution clinique et expérimentale à l'étude des dispositifs intra-utérins. Leur tolérance tissulaire chez la femme et chez les animaux de laboratoires

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'État)

présentée et soutenue publiquement, le 15 DÉCEMBRE 1970

par

Jacques ALLIET

né le 31 mars 1944, à Caen (Calvados)

Président : M. BONNET, professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547014_0007

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

Année 1970

Contribution clinique et expérimentale à l'étude des dispositifs intra-utérins. Leur tolérance tissulaire chez la femme et chez les animaux de laboratoires

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'État)

présentée et soutenue publiquement, le 15 DÉCEMBRE 1970

par

Jacques ALLIET

né le 31 mars 1944, à Caen (Calvados)

Président : M. BONNET, professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur BONNET

qui nous a fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici, l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur THERET

qui nous a suggéré le sujet de cette thèse et dont l'aide nous fut précieuse.

Qu'il trouve ici l'hommage de notre gratitude et le témoignage de notre profond respect.

A mes maîtres de la
Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Caen

A mes parents

avec toute l'affection que nous leur portons.

PLAN DE THESE

Contribution clinique et expérimentale à l'étude des dispositifs intra-utérins. Leur tolérance tissulaire chez la femme et chez les animaux de laboratoire. Etudes cliniques, histologiques et ultrastructure en microscopie électronique.

I INTRODUCTION

- — Historique
- — Mode d'action

II BUT DE LA THESE

III EXPERIMENTATION ANIMALE

- I — Protocole d'expérimentation
- II — Résultats de notre expérimentation
- III — Discussion générale et conclusion
- IV — Expérience par d'autres auteurs

IV TOLERANCE CLINIQUE CHEZ LA FEMME

- A Divers incidents
- B Remarques concernant l'utilisation d'un D.I.U.

V TOLERANCE TISSULAIRE CHEZ LA FEMME

- A Techniques utilisées
- B Nos différentes observations
- C Discussion
- D Conclusions histologiques

VI CONCLUSIONS

VII RESUME

VIII BIBLIOGRAPHIE

I. — INTRODUCTION

A HISTORIQUE

Les dispositifs intra-utérins ne sont pas, loin s'en faut, une découverte récente. La première référence concernant ces dispositifs pourrait être retrouvée dans les écrits hippocratiques.

SOUTHAM A. considère que ce sont les nomades du désert de Gobi qui utilisèrent les premiers, en tant que contraceptifs, les dispositifs intra-utérins : une pierre introduite dans l'utérus de la chamelle permettait la traversée du désert en toute quiétude.

Il faut cependant attendre le XIXe siècle pour que l'on commence à noter un intérêt pour cette méthode. Remarquons tout de suite que, si les propriétés anticonceptionnelles d'un tel dispositif étaient déjà connues d'après des expériences sur la souris, on l'utilisait principalement pour tenter de corriger certaines déviations utérines. Ce ne sera que vers 1920 que deux auteurs : LEHFELDT et GRAFENBERG publieront les premières observations valables.

— LEFELDT utilisait du fil de ver à soie enroulé sur un bouton de verre. Mais seul en fait, le fil était introduit dans l'utérus, le bouton lui restant vaginal. Sur les cinq mille cas qu'il étudia, il nota 5 % d'échecs mais surtout beaucoup d'effets secondaires, nous y reviendrons.

—GRAFENBERG utilisait lui des fils de soie tissés en forme d'anneau, fils de soie auxquels il ajoutait quelques fils d'argent, ce qui permettait à ces anneaux et de garder leur forme et d'être opaques aux R.X. De plus il introduisait tout ce dispositif dans la cavité utérine après dilatation du col à la bougie de Hégar. Ce n'est qu'en 1925 qu'il utilisa des anneaux entièrement métalliques.

Mais infections pelviennes, métrorragies, inclusions dans le myomètre et perforations restaient chose fréquente et, rapidement, le corps médical condamna les dispositifs intra-utérins. Il faudra alors attendre une trentaine d'années pour que l'on s'attache de nouveau à ce problème.

OPPENHEIMER publie en 1959 329 cas d'insertion d'anneaux en crin de Florence avec comme résultats 2,5 grossesses pour 100 années-femme et un taux de complications pratiquement nul.

ISHIHAMA, en 1959 également, publie au Japon 20.000 cas de femmes porteuses d'anneaux d'OTA sans noter d'accidents majeurs.

B MODE D'ACTION

Les stérilets ont parfois été considérés comme des inhibiteurs de l'ovulation. La présence de cycles ovulatoires normaux a pu être mise en évidence par les courbes thermiques, le dosage du prégnandiol urinaire, les biopsies d'endomètres, les frottis vaginaux, voire la visualisation directe du corps jaune par laparoscopie.

Les dispositifs intra-utérins n'empêcheraient-ils pas le passage de l'œuf fécondé de la trompe vers l'utérus ? Cette hypothèse serait fort improbable dans la mesure où le taux de grossesses extra-utérines, qui devrait être dans ce cas très important, est en fait inférieur au taux considéré comme normal.

Le rôle de l'inflammation a été discuté. Certains auteurs ont prétendu qu'à la présence d'un matériel étranger à l'utérus s'associent invariablement des lésions inflammatoires voire infectieuses ! La pratique des biopsies d'endomètres a montré que ces lésions, quand bien même elles peuvent parfois être retrouvées, ne sont le plus souvent que bénignes, transitoires et réversibles après l'ablation du dispositif. PARR (18) ainsi que KAR (28) pensent que ce seraient des produits secrétés par les leucocytes qui auraient une toxicité sur l'ovule, l'œuf ou le spermatozoïde.

Il ne semble pas que les dispositifs intra-utérins agissent sur l'implantation du blastocyste : il n'a pas été mis en évidence de prolongation de cycles chez les femmes porteuses d'un dispositif. Les biopsies d'endomètre n'ont jamais montré de véritables réactions déciduales ou la présence de tissu embryonnaire.

A l'heure actuelle, seules deux hypothèses simples peuvent être retenues. La première, ou théorie tubaire, reporte l'action principale du stérilet au niveau de la trompe de Fallope. La seconde, ou théorie utérine, tout en n'excluant pas une participation tubaire, met surtout l'accent sur l'utérus.

— La théorie tubaire

A l'inverse d'une hypothèse préalablement décrite, certains auteurs (Tietze 1963, Margulies 1964) ont pensé que le dispositif intra-utérin provoquerait des modifications de la motilité utéro-tubaire dans le sens d'une augmentation de la vitesse de transit de l'ovule, qui, au lieu de migrer pendant soixante-douze heures, traverserait la trompe en quelque douze heures. L'ovule qui arriverait alors dans l'utérus n'aurait pas eu le temps d'effectuer sa maturation, ne serait pas fécondé et ne pourrait pas s'implanter. Au cas où cet ovule aurait été fécondé, le temps trop bref de migration conduirait cet œuf dans une cavité utérine n'ayant pas encore subi une transformation progestative suffisante à la nidation.

Cette théorie développée par MASTROIANI (34) suite à des expérience sur la guenon, est actuellement controversée.

— **La théorie utérine**

Pour les tenants de cette hypothèse, l'action contraceptive du dispositif se produit au niveau de l'utérus, soit par défaut de maturation d'une portion de l'endomètre, soit par un retard total, soit enfin par anomalies vasculaires. Nous reviendrons d'ailleurs sur ces points par la suite.

II. — BUT DE LA THÈSE

L'extension de plus en plus grande prise par l'utilisation des contraceptifs intra-utérins en plastique, chez la femme, a amené de nombreux cliniciens à s'interroger sur la tolérance à long terme, clinique et tissulaire, de tels corps étrangers demeurant à l'intérieur même de la cavité utérine.

Nous avons tenté, dans ce travail, d'étudier la tolérance de certains dispositifs intra-utérins tant sur le plan clinique que sur le plan histologique, pour essayer d'évaluer les incidents imputables au stérilet et pour essayer d'entrevoir un mécanisme d'action possible de ces dispositifs intra-utérins.

Pour la commodité de cet exposé, nous avons divisé celui-ci en deux grandes parties :

— en premier lieu sera envisagée la tolérance histologique chez les animaux de laboratoire au vu d'expériences effectuées par nos soins, et par d'autres auteurs ;

— la seconde partie sera consacrée d'abord à l'étude de la tolérance clinique chez la femme, puis à l'étude de la tolérance tissulaire où nous exposerons nos résultats ainsi que ceux d'autres auteurs.

III. — EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Nous avons tenté de réexaminer méthodiquement chez l'animal de laboratoire les réactions locales des tissus de l'endomètre à la présence prolongée à leur contact, de fragments de polyethylène basse-pression et de fragments de nylon, solidairement utilisés chez la femme.

I. — PROTOCOLE DE DEPART - MATERIEL UTILISE

A) Protocole de départ

1) 10 femelles Wistar, vierges, de 150 grammes environ, ont reçu, après laparotomie sous anesthésie, dans la corne utérine gauche, un fragment mousse de rilsan relié à un fil de nylon.

Une ligature modérément serrée a été faite au tiers inférieur sur la corne droite.

2) 10 femelles Wistar, vierges, de 150 grammes environ, ont servi de contrôle, sans aucune intervention.

3) 10 femelles cobayes, de 250 grammes environ, ont subi deux interventions identiques (laparotomie sous anesthésie et introduction dans la corne gauche d'un fragment de mousse de rilsan relié à un fil de nylon, puis ligature).

4) 10 femelles cobayes de 250 grammes environ ont servi de témoins sans aucune intervention.

B) Protocole additionnel

Pour des raisons qui seront détaillées dans l'exposé des résultats, nous avons cru devoir procéder à l'examen d'autres séries qui se présentent de la façon suivante :

1) 10 femelles Wistar identiques à celles de la série précédente ont subi la même opération mais la ligature a été remplacée par un tampon vaginal après avoir placé le fragment dans la corne utérine gauche, par voie basse. Les animaux ont reçu en outre de la terramycine à 1/1.000 dans leur eau de boisson.

2) 20 souris albinos swiss ont reçu, après anesthésie à l'éther, un fragment analogue aux précédents, mais de taille plus petite, directement dans la cavité abdominale, au contact des anses intestinales.

3) Un second groupe de femelles cobayes, de même élevage, a subi des interventions identiques à celles du premier groupe mais elles ont été placées sous protection d'injections intramusculaires de pénicilline. Un saupoudrage direct par la pénicilline de la cavité abdominale durant l'opération a également été exécuté.

4) Un autre groupe de femelles cobayes indentiques au précédent a subi le même traitement. La création de ces deux derniers groupes a été commandée par le fait d'une épidémie hivernale qui a décimé d'une façon importante notre élevage et rendait difficilement analysables les résultats portant sur le premier groupe de cobayes opérés.

C) Sacrifice des Animaux

Dans chaque série, les animaux seront sacrifiés par décapitation, deux par deux : un mois, deux mois, trois mois, quatre mois et sept mois après l'opération. Ils seront autopsiés immédiatement.

D) Examens histologiques

Les cornes utérines gauche et droite étiquetées, sont fixées au liquide de Bouin après ouverture éventuelle pour l'extraction du fragment de rilsan.

Après montage en parafine, les blocs seront débités en série et colorés par les trichromes de routine.

Quelques coupes seront également colorées au Mac-manus. Pour un animal de chaque groupe, une photo Kodakrome sera réalisée sur la zone tissulaire la plus caractéristique.

II. — RESULTATS DE NOTRE EXPERIMENTATION ANIMALE

A) ETAT GENERAL DES PLASTIQUES

Les fragments de polyéthylène ont été retrouvés dans tous les cas parfaitement intacts, n'ayant subi aucune altération : il n'a pas été constaté d'usure, de dilacération, de fragmentation des portions de polyéthylène qui ont été mises en place.

B) ETAT GENERAL DES ANIMAUX

Pour la totalité des animaux, tout au long des différentes expériences, la prise de poids des porteurs de fragments de polyéthylène était identique à celle des animaux témoins (pour certains rats de la première série, une augmentation de poids plus importante que chez les témoins a pu être notée).

Il n'a pas été observé d'aspect pathologique dans le comportement des animaux, au cours de l'expérimentation. Ils ont tous été sacrifiés par décapitation, en état de bonne santé apparente.

C) HISTOLOGIE DES TISSUS SPECIFIQUEMENT CONCERNES

1) ANIMAUX EXAMINES AU BOUT D'UN MOIS

— RATS

1er groupe : Rat porteurs d'un fragment de polyéthylène dans la corne utérine.

La corne utérine, à hauteur de la zone d'implantation du fragment, montre un endomètre pratiquement normal. Une réaction de défense médiocre, dûe à la présence de ce corps étranger, est visible, se traduisant par un faible épaississement du chorion interglandulaire, sans modification des glandes ou de l'épithélium.

Les mitoses assurant la prolifération de l'épithélium sont en nombre semblable à celui constaté chez les témoins.

Les cellules épithéliales ne montrent aucun signe de déviation pathologique. On note parfois une assez forte vacuolisation de quelques-unes de ces cellules : il s'agit de vacuoles hydriques et cette rétention intra-cellulaire semble correspondre à une hydrorrhée assez importante mais variable, selon les animaux, dans la lumière de l'utérus. On note également parfois, la présence de quelques îlots de cellules pseudo-déciduales, ce qui est évidemment en rapport avec la présence d'un corps étranger au contact de la muqueuse.

Le myomètre montre un aspect normal des fibres musculaires lisses, la vascularisation est légèrement augmentée, sans congestion ni diapèdése (le plus souvent), ni exosérose. Cependant, quelques animaux montrent une infiltration très modérée à leucocytes polynucléaires.

En dehors de la zone qui supporte le fragment de polyéthylène, la corne utérine a le même aspect global, mais la paroi paraît moins épaisse. Le myomètre est à ce niveau normal, et l'infiltration est pratiquement inexistante.

Du même côté du tractus génital que celui où le fragment de polyéthplène a été implanté, on a également examiné la trompe et l'ovaire.

— L'épithélium tubaire est normal, il y a pour quelques animaux une légère exosérose avec un peu de liquide dans la lumière. On note parfois une légère réaction vasculaire sans congestion véritable.

— L'ovaire est normal, ainsi que les tissus périovariens. La maturation folliculaire se déroule normalement.

— Du côté opposé à celui qui porte le fragment de polyéthylène, le tractus génital se présente de la façon suivante :

La corne utérine montre un aspect normal de l'épithélium et du myomètre. On note cependant, la persistance d'une légère augmentation des cellules du chorion, sans présence de cellules pseudo-déciduales. La réaction vasculaire est la même que de l'autre côté.

L'épithélium tubaire et l'ovaire sont normaux.

Les constatations ainsi faites sur quelques animaux porteurs de phénomènes vasculaires ou de retention hydrique, nous ont amené à critiquer notre technique de contention du fragment de polyéthylène. En effet, chez les animaux dont la ligature sur la corne utérine était plus serrée, on notait systématiquement des troubles vasculaires qui engendraient eux-mêmes les réactions pseudo-déciduales et les phénomènes congestifs à hauteur de tout le tractus génital insuffisamment irrigué. C'est pourquoi nous avons procédé à une deuxième expérience dans laquelle les animaux n'avaient, comme système de contention, qu'un tampon va-

ginal serré, empêchant la chute du fragment par les voies naturelles. Dans ces conditions, on a observé les images histologiques suivantes :

2e groupe

Chez ces animaux, les réactions de l'endomètre à hauteur du fragment de polyéthylène sont toujours les mêmes : l'ensemble des cellules est normal avec quelques éléments porteurs de vacuoles hydriques, une exosérose modérée est notée à cette hauteur. Dans le chorion et parfois dans le muscle, une invasion à polynucléaires neutrophiles est notée. Il est à remarquer que les animaux qui ont été mis, depuis le début de l'expérimentation, sous terramycine, ne présentent pas les phénomènes de sub-infection décrits dans ces deux groupes, pour quelques animaux, dans les premiers mois de l'expérience.

Le reste du tractus génital du côté homo-latéral ou contro-latéral, montre une histologie parfaitement normale. En aucun cas, il n'a été noté de troubles vasculaires avec congestion ou épaississement des parois des vaisseaux.

Témoins

L'histologie du tractus génital est normale : l'endomètre des cornes droite et gauche a une disposition épithéliale et glandulaire parfaitement normale. Le myomètre dans les cornes gauche et droite a un aspect normal. L'épithélium tubaire et l'ovaire sont normaux. La maturation folliculaire se déroule normalement.

Dans les descriptions suivantes, le détail du tractus génital ne sera plus rapporté : seules seront décrites les éventuelles modifications de l'endomètre, soit à hauteur du fragment de polyéthylène, soit en dehors de ce fragment dans la même corne utérine.

— Cobayes

Les transformations locales ou générales du tractus génital sont absolument calquées sur celles décrites à propos du rat. Il faut cependant noter la particulière fragilité du cobaye qui ne résiste pas à l'infection post-opératoire et qui, au bout d'une huitaine de jours, présente des abcès nombreux de la sphère génitale, entraînant une péritonite et la mort. Ces phénomènes sont supprimés si l'on opère en saupoudrant largement le champ opératoire de pénicilline et si l'on maintient les animaux assez longtemps sous pénicilline par voie générale. Dans ces conditions, les réactions inflammatoires et infectieuses sont abolies et, seules les très faibles réactions épithéliales à hauteur de l'endomètre qui porte le fragment, sont visibles et comparables à celles décrites chez le rat.

2) ANIMAUX EXAMINES AU BOUT DE SEPT MOIS

— RATS

Les animaux qui ont été examinés sept mois après l'intervention, ont tous un bon état général. Ils sont sacrifiés par décapitation et l'autopsie ne montre aucune lésion des divers organes abdominaux et thoraciques.

1er groupe : Les animaux de ce groupe se répartissent en deux sous-groupes.

a) : Ceux qui ont subi une ligature trop serrée en dessous du fragment, ont fait systématiquement une rétention hydrique avec hydrosalpinx important. On s'aperçoit que ces phénomènes s'accompagnent d'une congestion considérable des vaisseaux du même côté avec une stase sanguine très marquée. Il s'agit donc du résultat de troubles mécaniques dus à la ligature, sans rapport avec la présence du fragment de polyéthylène (toujours libre dans la lumière). D'ailleurs cette expérience apporte involontairement une excellente contre-expérience, car on peut constater, au niveau de l'endomètre de la partie de la corne utérine qui porte le fragment de polyéthylène, qu'il ne se produit pas à ce niveau de troubles particuliers de l'endomètre ou du myomètre. Donc la présence du stérilet, même accompagné de troubles vasculaires provoqués, n'entraîne pas une dégénérescence nette de la muqueuse.

b) : Le reste des animaux dont la ligature n'a pas provoqué de troubles vasculaires montre alors des images que nous allons décrire maintenant et qui sont remarquablement convergentes avec celles du second groupe où les phénomènes éventuels liés à la ligature sont absents.

On retrouve à l'autopsie le fragment de polyéthylène bien en place, sans gonflement de la corne utérine, ni transformation des tissus voisins. Après extraction douce, à la pince, de ce fragment, la coupe histologique montre que l'endomètre (qui avait tendance parfois, à prendre une disposition pavimenteuse chez les animaux du deuxième et troisième mois) a repris sa hauteur normale ainsi que sa disposition apicale et ses inclusions. Le nombre des mitoses est identique à celui des témoins ; il n'y a pas d'anomalies mitotiques, d'amorce de la moindre monstruosité nucléaire, ni de dégénérescence cytoplasmique d'aucune sorte. Le chorion est normal et surtout l'infiltration et la sub-infection des premiers mois ont complètement disparu. Il faut remarquer une convergence remarquable entre les images constatées à cette époque chez le groupe sans antibiotiques et le groupe ayant reçu de la terramycine. Dans les deux cas, l'infiltration de polynucléaires est inexistante alors qu'un degré de sub-infection avait été noté chez les animaux après le premier mois. Il est important de noter également qu'il n'existe aucun trouble vasculaire, que ce soit les petits vaisseaux qui parcourent l'endomètre et le myomètre ou les gros vaisseaux utérins qui longent la corne utérine.

Sur le plan histochimique, l'étude des polysaccharides montre qu'une légère poussée de substance Mac-Manus positive s'observe vers les deuxième et troisième mois et peut se maintenir assez longtemps. A hauteur du chorion qui entoure l'endomètre immédiatement au niveau du fragment de polyéthylène, il y a une faible accumulation de matériel Mac-Manus positif. Cette accumulation est à l'échelle microscopique : elle est localisée et ne s'étend pas à la totalité de l'utérus. Elle est également inexistante de l'autre côté.

2ème groupe :

Chez ces animaux, les constatations sont en tout point semblables. Il est donc très important de noter que lorsqu'on supprime les phénomènes mécaniques dus à l'expérimentation, qu'on ait ou non placé l'animal sous antibiotiques, à la longue, les petits phénomènes inflammatoires et infectieux du début disparaissent complètement. Il n'est plus possible de distinguer à cette date les animaux ayant été protégés de l'infection et ceux qui ne le sont pas. L'endomètre et le myomètre sont en tout point libres de réactions inflammatoires aigüe ou chronique. La seule différence notable se trouve sur le plan histo-chimique : il semble que dans la série sous antibiotiques, l'accumulation de substance Mac-Manus positive n'ait pas eu lieu. Alors qu'il était assez facile de repérer sur les sections histologiques l'emplacement où se trouvait le polyéthylène (par le seul fait que la réaction de Mac-Manus était forte) chez les animaux sans antibiotiques, un tel repérage n'est plus possible : la totalité des sections montre une réaction P.A.S. normalement et uniformément positive.

Témoins :

L'histologie des témoins au septième mois est entièrement comparable à celle des témoins examinés au début de l'expérimentation. On note simplement une prise de poids normale et la présence d'une graisse jaune à la hauteur de l'épiploon et du petit bassin.

— COBAYES.

Mêmes observations et mêmes remarques pour cette espèce en ce qui concerne les animaux du septième mois. Il ne peut être question de réaction de type à corps étrangers, encore que l'épaississement relatif du chorion pour certains animaux puisse faire penser qu'il existe une installation définitive de trousseaux collagènes plus importante que chez les témoins, mais cette constatation est à la limite de la normale.

D) CRITIQUE DES RESULTATS

1. — TECHNIQUES OPERATOIRES.

Ainsi que nous l'avons dit plus haut, la mise en place et la contention d'un fragment dur d'une matière plastique dans les voies génitales d'un petit animal de laboratoire présentent un certain nombre de difficultés. Nous nous sommes aperçus que la ligature en aval d'une corne utérine simplement pour retenir la chute du fragment, présentait des inconvénients car les vaisseaux latéraux se rendant à la trompe et à l'utérus étaient du même coup également mis en état de souffrance avec tout ce que pouvait entrainer cette amorce ischémique comme répercussions histologiques et fonctionnelles. Effectivement, lorsque la ligature est peu serrée et que le fragment (dont le diamètre est sensiblement celui d'une corne normale) tient de lui même en place, on ne constate absolument aucun trouble trophique à hauteur du tractus génital. C'est pourquoi nous avons repris l'expérience par contention basse indirecte sans faire intervenir aucun serra-

ge à quelque niveau que ce soit tout au long du tractus génital. Comme le fragment a toujours été mis en place du côté gauche, il était facile de voir par comparaison sur le côté droit si oui ou non il y avait des troubles vasculaires. Cette critique est importante car elle nous permet d'affirmer par contrecoup que la présence de ce fragment n'entraine pas par lui-même de troubles vasculaires au niveau de l'irrigation générale du demi côté choisi pour l'expérimentation. Ceci permet aussi d'affirmer qu'il n'entraine pas à l'échelle microscopique d'irritation avec micro-déchirures des vaisseaux et sang extravasé. Cependant une remarque importante s'impose : la position du fragment de polyéthylène cylindrique et rectiligne dans la corne utérine est analogue à celle d'un piston immobile dans le corps d'une seringue. Ce contact intime et régulier entre le fragment et la muqueuse utérine est bien différent de celui du stérilet complet qui dans la cavité utérine de la femme n'entre en contact avec la muqueuse que par des « lignes d'empreintes ».

2. — CYTOLOGIE DE L'ENDOMETRE.

L'endomètre, d'une manière générale supporte très bien le contact immédiat de la substance plastique étudiée : le polyéthylène. Les quelques phénomènes mineurs que nous avons pu constater nous paraissent être de nature purement mécanique. D'une part les vacuoles hydriques importantes qui gonflent parfois quelques cellules sont toujours présentes lorsqu'il y a aussi un léger degré d'hydrorrhée et même un hydrosalpinx en amont chez quelques animaux. Lorsque la lumière est parfaitement libre de cet exsudat, les cellules elles-mêmes ne présentent pas ce phénomène. D'autre part l'aplatissement et la disposition pavimenteuse vers le deuxième mois chez la plupart de nos animaux sont vraisemblablement dûs au fait d'une contracture permanente du myomètre contre le cylindre de polyéthylène. A la longue, cette contracture physiologique disparait et l'épithélium reprend sa hauteur normale. Il est important de noter qu'il n'y a jamais eu de dégénérescence des cellules de l'endomètre. Les tubes glandulaires sont toujours parfaitement normaux, le nombre des mitoses est celui constaté chez les témoins et il n'y a à aucun moment orientation vers la malignité. Mais ce maintien général de la cytologie et de la dynamique normale de la cellule endométriale ne correspond qu'à une observation histologique ne s'étendant pas au-delà de sept mois.

3. — HISTOLOGIE DES AUTRES TISSUS.

— En ce qui concerne le myomètre, il n'a pas été constaté de prolifération anormale des fibres musculaires lisses ni de disposition aberrante de ces fibres en raison de la tension mécanique imposée par le mécanisme.

— En ce qui concerne les tissus vasculaires en dehors du territoire concerné, les vaisseaux sont parfaitement normaux lorsqu'on prend soin de ne pas introduire de complications mécaniques par le processus opératoire lui-même. Pour ce qui est des vaisseaux intra-utérins eux-mêmes, il n'a jamais été constaté

lésion ou érosion de ces vaisseaux, non plus que de microthrombus ou de dépôts de fibrine comme celà a pu se voir chez la femme (Ancla, de Brux).

— D'une manière générale, en ce qui concerne les tissus qui ne sont pas de la sphère génitale, le polyéthylène n'induit pas de réactions à corps étrangers vraiment caractéristiques. La tolérance générale par les tissus vivants du polyéthylène basse pression est une chose reconnue, cette tolérance étant excellente chez la plupart des espèces envisagées (Usher et Wallace chez le chien 1958).

4. — CHOIX DES ESPECES.

Pour l'examen de cette tolérance tissulaire, il nous a bien fallu utiliser les animaux traditionnels de laboratoire. Il nous paraît néanmoins nécessaire de signaler que l'utilisation du stérilet en polyéthylène chez la femme se présentera dans des conditions différentes de celles que nous avons été contraints d'accepter chez les petits rongeurs d'expérimentation.

Le point de différence le plus marqué nous semble-t-il, réside dans le fait que chez la femme, le stérilet complet se trouve relativement libre dans la cavité utérine et se maintient par pression douce, alors que chez nos animaux, le fragment cylindrique était totalement appliqué à la paroi endométriale. Du point de vue mécanique, ceci pourrait expliquer que nous ne puissions observer d'érosion ni de dépôt de fibrine, ni de microthrombus. Ceci explique aussi qu'à la longue, l'état de subinfection disparaît entièrement chez nos animaux par l'absence d'irritation mécanique. Ce qui peut en tout cas être tenu pour certain, est la complète inertie sur le plan chimique du polyéthylène vis à vis des tissus conjonctifs de l'endomètre et du myomètre des rongeurs examinés ici. De même, l'éventuel pouvoir cancérigène de cette substance est à écarter, tout au moins dans le cadre de cette expérience, qui représente environ le quart de la vie normale des animaux utilisés.

III) DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION.

Chez les trois espèces de rongeurs de laboratoire, nous avons constaté que les fragments de polyéthylène basse pression se montraient totalement inertes vis à vis du déroulement de la cytodynamique des tissus de ces animaux, que ce soit à hauteur des tissus banaux, ou à la hauteur des tissus de la sphère génitale, particulièrement de l'endomètre et du myomètre.

Certains fragments furent insérés dans le derme de rat sans provoquer de lésions décelables.

IV) EXPERIENCES PAR D'AUTRES AUTEURS.

Si d'autres auteurs ont également étudié la répercussion de certains dispositifs intra-utérins sur le tractus génital d'animaux de laboratoire, ce fut presque toujours pour tenter de cerner le mode d'action de tels dispositifs.

MARSTON et KELLY (33) tout en cherchant à déterminer le moment et l'endroit de l'action contraceptive d'un dispositif chez la souris, entreprirent une étude histologique sur cet animal

quinze jours après la pose du dispositif. Ces auteurs signalent la fréquence des accidents infectieux au voisinage du dispositif intra-utérin : ces abcès seraient en rapport selon eux, avec la présence du dispositif qui entretiendrait l'infection.

> « It seems as though some of the animals used in these experiments, were particulary susceptible to infection in the présence of an I.U.D. »

Outre ce fait, ces auteurs signalent deux autres anomalies :

1) L'endomètre sous le stérilet présente un aplatissement, une diminution de hauteur. En aucun cas, ils ne notent de phénomènes ulcératifs, cette lésion semblant purement mécanique.

2) L'infiltration leucocytaire est en fait le principal stigmate, qu'elle soit retrouvée au niveau de l'endothélium, ou au niveau du stroma conjonctif. Celle-ci étant bilatérale, MARSTON et KELLY ont voulu voir ici la preuve qu'elle était due à un phénomène infectieux :

> « It seems probable that the leucocytosis in the control horn was related to bactérial infection (...), the leucocytic infiltration in the I.U.D. horn could also be attribued to this cause ».

Cette infiltration leucocytaire est également retrouvée par PARR, SCHAEDLER et COLL chez la souris, le rat, mais aussi chez le rat « germfree ».

Chez le rat, l'infiltration leucocytaire est présente surtout au niveau de l'endomètre situé au contact du dispositif. Elle diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne de celui-ci et elle n'est pas retrouvée dans la corne témoin non appareillée. Les cultures bactériologiques permettent de mettre en évidence de nombreuses bactéries.

Chez la souris, l'infiltration est bilatérale quoique prédominante au niveau de la corne porteuse du dispositif.

L'étude faite sur les rats élevés à l'abri de tout contact microbien est intéressante à plus d'un point. L'infiltration leucocytaire est en effet retrouvée, mais elle est dans ce cas strictement localisée à la zone de l'endomètre en contact avec le dispositif ; elle est inexistante ailleurs. PARR fait remarquer que l'action contraceptive chez le rat germfree se limite exclusivement à cette région infiltrée, une nidation et un développement normal de l'embryon pouvant se produire dans la corne porteuse du dispositif en dehors de la zone infiltrée.

De cette étude, deux conclusions doivent être tirées :

1) Elle prouve que l'infection bactérienne n'est pas le primum movens de l'effet contraceptif.
2) Elle montre que le rat germfree réagit devant ce dispositif comme à un corps étranger... ou presque !

Ces deux phénomènes — infiltration blanche et abrasement de l'épithélium — ont également été signalés par ECKSTEIN (19)

qui remarque une tendance à une augmentation des secrétions endométriales. Si nous avons constaté nous mêmes, cette augmentation, nous l'avons reliée à l'acte chirurgical, avec semble-t-il succès, puisque la modification de nos techniques l'a fortement diminuée. DOYLE et MARGULIES (17) décrivant également ce fait, pensent qu'il pourrait exister une relation entre l'intensité des secrétions endométriales et l'efficacité du dispositif. Nous ne sommes pas habitués à discuter ce point de vue, nos expériences respectives ayant des buts trop différents.

Nous n'avons constaté que peu de réactions déciduales. BARTKE signale également ce fait : cette réaction est inexistante même quand un œuf fécondé s'implante au niveau de la corne opposée.

Avant de clore ce chapitre, plusieurs points méritent d'être soulignés :

1) Nous n'avons pas retrouvé d'expérimentation concernant l'étude d'une tolérance tissulaire chez l'animal strictement comparable à la nôtre.

2) On ne peut tirer de ces expériences, des arguments en faveur d'un mode d'action bien particulier, tout au plus peut-on penser que l'effet contraceptif est dû :

— ou à une action purement mécanique puisque seule la corne porteuse du dispositif est stérile.

— ou à une action cytotoxique vis à vis de l'ovocyte (ou du blastocyte, ou des spermatozoïdes) de produits secrétés par les cellules inflammatoires.

3) Nous avons personnellement utilisé un matériel en polyéthylène basse pression. Il est probable, sinon certain, que ce matériel induit une réaction tissulaire minime, beaucoup moins intense que celle produite par les métaux ou la soie chirurgicale. Nous signalons ce fait, car certains auteurs (18) ont voulu relier l'efficacité contraceptive du dispositif à l'intensité de la réaction inflammatoire.

4) Nous avons, au cours de notre expérimentation, implanté des fragments de polyéthylène sous la peau de rat et de cobaye. Si au bout de un mois une réaction fibreuse est retrouvée, ces phénomènes de sclérose ont presque disparu au bout de 7 mois.

Nous signalons ce complément d'étude car il a été signalé (49) le développement de sarcomes sous cutanés chez la souris après implantation de polyéthylène.

IV. — TOLÉRANCE CLINIQUE CHEZ LA FEMME

Nous n'avons, à ce sujet, aucune expérience clinique personnelle. Aussi, nous sommes nous référés, pour l'étude de cette tolérance clinique, aux nombreux auteurs qui ont abordé ce problème.

Dans ce chapitre de la tolérance clinique, nous étudierons successivement les différents accidents ou incidents qui peuvent survenir chez une femme porteuse d'un stérilet. Queques remarques concernant l'emploi de tels dispositifs termineront ce chapitre.

A) LES DIVERS INCIDENTS

1. — PERFORATION DE L'UTERUS.

On ne connaît toujours pas le mécanisme de ces perforations. Sont-elles traumatiques comme le suppose TIETZE qui incriminerait beaucoup plus l'opérateur que le stérilet... opinion bien sûr discutée. Dans ce cas, ces perforations surviendraient ou lors de la pose ou bien parfois lors du retrait (26.27.40.45.54).

Sont-elles dues à une érosion du myomètre par le D.I.U. qui d'intra-utérin devient intra-abdominal (49-27) ?

Enfin, ne peut-on envisager l'hypothèse d'une migration du D.I.U. au travers de la trompe... hypothèse peut être gratuite mais que l'on ne peut rejeter formellement.

Cliniquement, ces perforations sont dans leur immense majorité totalement asymptomatiques. Elles ne sont le plus souvent que des découvertes d'examens de routine... ou de la recherche d'une « étiologie » devant une grossesse chez une femme porteuse d'un stérilet.

La présence d'un D.I.U. dans la cavité péritonéale expose à des accidents aigüs de strangulation de l'intestin grêle. Ce risque de strangulation serait beaucoup plus important avec des D.I.U. fermés qu'avec des D.I.U. ouverts. Cette constatation a permis à certains auteurs de ne pas intervenir sur un D.I.U. ouvert intra abdominal... On a également noté parfois la survenue d'un syndrome péritonéal post perforatif (45).

La fréquence de cet accident dépendrait d'après TIETZE de deux facteurs, de l'habileté de l'opérateur d'abord, du dispositif intra-utérin ensuite. D'après KHAN NATHAN on noterait :

I perforation pour 250 dispositifs genre « Huit de Birnberg »

I perforation pour 5000 avec la boucle de Lippes

I perforation pour 6000 avec les autres dispositifs

SOURCE DES DONNÉES	Taux cumulatifs nets pour 100 insertions primaires				
	GROSSESSE	EXPULSIONS	RETRAIT	TOTAL des CESSATIONS	PERSISTANCE
CHILI BARROS LUCOS Hopital Barros Luco, Santiago	5.4	18,2	11,9	35 5	64,5
INDE					
Safdar jang Hospital, New Delhi	1,2	11	17,8	30	70
Données pour l'ensemble du pays	1,9	14	24,9	40,8	59 2
CORÉE					
Hopital national universitaire Séoul	3,3	8,2	23,4	34,9	65,6
Données pour l'ensemble du pays	3,5	14 8	38	56,3	43.7
TAIWAN					
Taichung Médical Follow up Study	8,2	14,9	28,2	51,3	48,7
Données pour l'ensemble du pays	10.3	10,1	39,2	59 6	40,4
ROYAUME UNI					
Devon Family Planning clinics	4,7	8,1	17 3	30,1	69 9
ETATS-UNIS D'AMERIQUE					
Coopérative statistical Program					
Boucle A	7,9	20,8	26 4	55 1	44 0
Boucle B	4,6	19,5	24,3	49,4	50 6
Boucle C	3,5	16,1	24,9	44,5	55,5
Boucle D	3,7	10,8	27,2	41 7	58 3
Petite Spirale	3,3	30,2	25,9	59,4	40,6
Grande Spirale	1,7	21,4	33.5	56,6	43,4
Petit Huit	14 1	4,7	29 5	48,3	51,7
Grand Huit	7,4	2,0	26,8	36 2	63,8
Anneau d'Acier	6,6	16,5	19,3	42,4	57,6

TABLEAU N° 1 — O. M. S. Rapport 1968

Pour TIETZE, ce pourcentage serait de 0,04 %, quelque soit le dispositif utilisé sauf pour le huit de Birnberg où la fréquence atteindrait 0,7 %.

Quoi qu'il en soit, la majorité des auteurs est unanime pour considérer que la perforation est rare, et qu'elle ne surviendrait assez fréquemment que si l'on posait un stérilet ou dans le post-partum ou dans le post-abortum, avant le retour de couches. (Rapport O.M.S.) KAHN NATHAN note que la moitié des perforations observées sont survenues sur des insertions pratiquées moins de 3 mois après un accouchement.

Nous n'avons pu retrouver de documents histologiques concernant ces perforations. Peut être est-ce d'ailleurs pour celà que nous ne savons pas comment ces perforations se produisent.

2. — ACCIDENTS GRAVES VOIRE MORTELS.

La survenue d'un accident mettant gravement la vie de la patiente en danger n'est pas une éventualité à rejeter.

ROGER B. et SCOTT M.D. dans une enquête faite en 1967 auprès de 6449 médecins, relèvent 751 cas d'accidents graves chez des femmes porteuses d'un dispositif intra-utérin et 10 cas de décès chez des femmes utilisant un D.I.U.

Ces maladies graves sont imputables à plusieurs causes :

— les infections ayant leur point de départ au niveau de la sphère génitale représentent 64,2 % des cas colligés.

— Les « complications des perforations » sont retrouvées dans 33,2 % des cas. Ces auteurs ne signalent malheureusement pas de quelles complications il s'agit.

— Les perforations avec syndrome occlusif intestinal dans 2,6 % des cas.

Quoiqu'il en soit, les auteurs n'ont en aucune façon voulu tirer une statistique de leur expérience, jugeant que l'échantillonnage n'était pas assez important. Les pourcentages fournis précédemment n'ont donc pas une valeur absolue ; les auteurs reconnaissant bien volontiers les difficultés rencontrées pour établir une relation de cause à effet entre ces accidents graves et l'emploi d'un dispositif intra-utérin :

« It is obvious that many of this cases represented an expected coincidental yerly incidence of pelvic inflammation in this popular group ».

Dix cas de décès ont également été colligés par ces auteurs. Après analyse, ils pensent que le décès est imputable très probablement au dispositif intra-utérin pour 4 des cas considérés. « In these 4 instances, an association with the insertion and presence of an device is highly suspect ». Dans trois autres cas, la relation semble discutable (a conjectural relationship). Elle est impossible à établir dans deux cas, elle est éliminée dans le dernier cas (cancer du col).

3. — LES HEMORRAGIES.

Les pertes sanguines anormales représentent d'après la majorité des cliniciens, la complication la plus fréquente. Ces hémorragies seraient responsables de 10 % des retraits annuels de dispositifs intra-utérins (Tableau n° 2).

L'étiologie de ces hémorragies reste controversée et incertaine. D'après MM. ANCLA, SIMON, de BRUX (5-6), ces saignements pourraient être rapprochés du fait de l'existence de microthrombus fibrino-plaquettaires dans la lumière des vaisseaux du stroma de l'endomètre, micro-thrombus qui s'accompagnent d'altérations des parois vasculaires.

Une augmentation de l'activité fibrinolytique au niveau de l'endomètre soumis à l'action mécanique du stérilet, serait possible (SIMON P.) Ne serait-ce là encore une explication possible du mécanisme de ces hémorragies, que l'on pourrait alors rapprocher des hémorragies par hypofibrinémie survenant dans le post-partum

La clinique de ces hémorragies est très polymorphe (5.6.12. 27.40.49). Elles sont variables dans leur date d'apparition, dans leur abondance, leur fréquence, leur date dans le cycle. Les plus fréquentes sont les pertes sanguines qui se produisent dans les jours suivants la pose d'un dispositif intra-utérin. Généralement, les hémorragies sont minimes, mais on doit toujours prévenir la patiente de cette éventualité. Ce n'est que rarement que ces hémorragies des premiers jours prennent un caractère de gravité de par leur abondance, pouvant obliger à retirer le dispositif intra-utérin. Ces saignements des premiers mois seraient en relation avec le traumatisme occasionné par la présence du stérilet dans la cavité utérine. Pour certains, ces hémorragies seraient conditionnées et dans leur fréquence et dans leur abondance par l'adaptation de la taille du stérilet à la cavité utérine (51-56).

Il est des cas où les hémorragies se prolongent au-delà des deux premiers mois, ou n'apparaissent vraiment que plus tard. Dans ces cas, elles prennent le plus souvent l'aspect d'un allongement des règles, plus rarement il s'agit d'hémorragies intermensuelles. On peut assister également à la persévérance d'hémorragies irrégulières, peu abondantes, traînantes, devant lesquelles on devra s'efforcer de rechercher une étiologie : infection, polype, néoplasie, etc...

Le traitement de telles hémorragies pose de délicats problèmes en l'absence actuellement d'étiologie certaine. Certains auteurs (KAHN NATHAN) utilisent l'acide alpha-amino caproïque... d'autres la methyl ergometrine... d'autres enfin, des thérapeutiques plus diverses : Vitamines K, Vitamines C, calcium, voire même placebos. L'alcool absolu utilisé comme hémostatique local en voie intra-cavitaire utérine s'est révélé actif. Enfin, si l'emploi d'œstro-progestatifs calme les hémorragies, celles-ci recommencent après arrêt du traitement. Les citro-flavonoïdes ont été utilisés avec un certain succès.

4. - LES DOULEURS.

Elles représentent un accident relativement fréquent: on estime que 10 à 20 % des femmes porteuses d'un stérilet ressentent certains phénomènes douloureux principalement dans les jours ou les semaines qui suivent l'introduction du dispositif. Si ces phénomènes sont imprévisibles pour une femme donnée, il est remarquable de constater que ces douleurs surviennent plus fréquemment et chez les nullipares et chez les femmes qui n'ont pas eu d'enfants depuis plusieurs années.

Cliniquement, ces douleurs revêtent des types variés : il s'agit de pesanteur, de crampes, de douleurs pelviennes basses qui apparaissent le plus souvent dans les heures suivant l'appareillage. Pour certains auteurs, ces crampes auraient tendance à se renouveler lors des règles suivantes. Ces phénomènes, en fait bénins, que l'on traitera par les antalgiques ou par les médicaments luttant contre la congestion pelvienne, peuvent parfois prendre un caractère plus dramatique : parfois en effet, ces phénomènes douloureux prennent le type de coliques expulsives qui, par leur intensité, peuvent obliger à retirer l'appareil.

Des crampes d'apparition brutale peuvent aussi signifier le premier temps de l'expulsion du stérilet.

STERILETS	MÉTRORRAGIES OU DOULEURS		AUTRES MOTIFS	
	1re année	2me année	1re année	2me année
Boucle de Lippes				
A	8,1 ± 1,1	13 0 ± 1,5	4,1 ± 0 7	7,1 ± 1,1
B	10 9 ± 1,1	18.3 ± 2,3	4,2 ± 0,7	5,7 ± 1,1
C	10,9 ± 0,7	16,4 ± 0,9	3,2 ± 0,4	5,5 ± 0,5
D	11,6 ± 0,4	17,5 ± 0,6	3,5 ± 0,2	5,9 ± 0,3
Petite spirale	9,3 ± 1,7	13,1 ± 2 2	4,0 ± 1,1	5,9 ± 1,5
Grande spirale	14,3 ± 0,9	21,1 ± 1,3	8,0 ± 0,7	11,8 ± 1,0

TABLEAU N° 2 : Taux cumulatifs annuels de retraits pour raisons médicales, par type de stérilet, avec erreur standard.

C. TIETZE Juin 1967

8ème Rapport

Année d'utilisation	Pourcentages annuels		Pourcentages globaux	
	Arrêt définitif	En cours	Arrêt définitif	En cours
1re année	22 5	77,5	22.5	77,5
2me année	15,5	84,5	34,6	65,4
3me année	13,8	86 2	43,8	56,2
4me année	11,8	88,2	50 3	49,7
5me année	7,1	92 9	53 9	46,1

TABLEAU N° 3 : POURCENTAGES D'EXPERIMENTATIONS DEFINITIVEMENT ARRETEES ET EN COURS (Pour la Boucle D).

(CH. TIETZE 1968)

5. — INFLAMMATIONS ET INFECTIONS PELVIENNES.

Sur la fréquence de ces incidents, les auteurs ne sont pas tous d'accord. Si SAKARABAYASHI relève 21 cas d'inflammation pelvienne et de leucorrhée sur 1943 femmes porteuses d'un stérilet, soit un pourcentage d'environ 1,1 %, TIETZE trouve 1,7 % de complications infectieuses : sur 505 cas examinés, il notera 93 infections sévères (0,3 %), 347 infections légères (1,1 %), alors que dans 65 cas la preuve infectieuse, bien que soupçonnée, n'a pu être formellement mise en évidence. Pour SHELDON et SEGAL, la fréquence de ces complications infectieuses serait de 2,1 % d'après une étude faite sur 7.400 cas.

Quant à la responsabilité du D.I.U. dans la genèse de ces accidents, là encore les avis divergent. D'après certains auteurs « rien ne prouve de manière concluante que les inflammations pelviennes soient plus fréquentes ou plus graves chez ces femmes (porteuses d'un D.I.U.) que dans l'ensemble de la population (47) ».

Wilson, en pratiquant des biopsies d'endomètres a trouvé 13,8 % d'endométrites chez des femmes avant la pose du stérilet, alors qu'il en trouvait 19,6 % après l'insertion. Mais ce dernier chiffre est contestable dans la mesure où seules les femmes présentant des caractères évidents d'inflammation métritique furent biopsiées.

Cliniquement, tout peut se rencontrer : salpingite, endométrite, paramétrite... Parfois même, une septicémie grave peut se déclencher si le D.I.U. est posé sur un utérus déjà infecté. Il faut cependant noter que ces accidents aigüs sont rares.

Nous verrons par la suite que ces données doivent être interprétées avec la plus grande prudence surtout en ce qui concerne le diagnostic d'endométrite chronique.

6. — LES EXPULSIONS.

L'expulsion est certainement la complication la plus fréquente résultant de l'emploi des dispositifs intra-utérins. Cet incident, car peut-on parler ici de complication, est fonction de plusieurs paramètres : rentrent en effet en ligne de compte, la taille du stérilet ainsi que sa forme, sa composition — polyéthylène ou acier — l'âge de la femme, la date de pose du dispositif, etc...

La fréquence d'expulsion diminue en effet avec l'âge de la femme : de 14,1 % entre 15 et 24 ans, elle diminue à 7,7 % entre 25 - 29 ans puis 5,2 % entre 30 - 34 ans pour tomber à 4,2% entre 35 et 44 ans. Ces pourcentages ont été établis avec l'emploi d'une boucle. Il faut signaler aussi que le taux des autres complications diminue également avec l'âge.

Les expulsions sont plus ou moins fréquentes selon le type de stérilet utilisé : le huit de Birnberg a le plus faible taux d'expulsion avec 4,5 %. On note 9,1 % d'expulsion pour la boucle, 14,4 pour l'anneau métallique et 20 % pour la spirale.

Les expulsions sont maximum la première année. Si l'on estime à environ 20 % le taux d'expulsion global général, la moitié de ces expulsions survient dans les quatre premiers mois suivant l'insertion du dispositif. Il faut signaler que si une réinsertion est tentée, on notera de nouveau un échec dans 50 % des cas selon (TIETZE), dans 30 % seulement selon KAHN NATHAN. Le taux d'expulsion augmentant considérablement au fur et à mesure des réinsertions, il ne nous semble pas valable de procéder à plus de 2 réinsertions. Au cas où la patiente ne serait pas malgré tout découragée, une troisième pose serait faite avec un dispositif différent.

Ces expulsions sont dues à plusieurs facteurs : Si nous avons déjà vu ceux concernant le dispositif, certains autres sont propres à la Femme, tels que béance de l'isthme, augmentation de volume de l'utérus. La taille du stérilet doit être étroitement fonction de la taille de la cavité utérine, le taux d'expulsion étant maximum avec les petites tailles de la boucle de Lippes par exemple.

Enfin, la date de pose du stérilet par rapport à une grossesse antérieure intervient également. Le taux d'expulsion est de 45 % si l'insertion a été faite dans les suites de couche, de 15 % si l'insertion est faite vers la huitième semaine, de 10 % enfin si elle est effectuée plus de trois mois après. (O.M.S. 1968).

7. — LES GROSSESSES.

Si médicalement parlant, la survenue d'une grossesse chez une femme porteuse d'un dispositif intra-utérin, n'est pas une « complication », nous avons intentionnellement placé cette

éventualité dans ce chapitre, ne serait-ce que pour avoir toujours présent à l'esprit qu'une grossesse peut malgré tout survenir chez une femme utilisant ce moyen de contraception.

La survenue d'une grossesse n'est pas une éventualité à rejeter. TIETZE qui a certainement le plus d'expérience en ce domaine, évalue à 2 ou 3 le nombre de grossesses pour 100 années-femme. Ce pourcentage fait du stérilet le moyen de contraception le plus sûr après la contraception hormonale.

Ce taux n'est bien sûr qu'une moyenne : tout comme dans les chapitres précédents le modèle de stérilet, sa taille, l'âge de la Femme... influent sur celui-ci. Le D.I.U. le moins efficace serait le huit de Birnberg alors que ce serait la spirale qui enregistrerait le taux d'échecs le plus bas.

STÉRILETS	GROSSESSES	
	1re année	2me année
Boucles de Lippes		
A	5,4 $\pm$ 0,9	9,6 $\pm$ 1,3
B	3,0 $\pm$ 0,6	6,0 $\pm$ 1,5
C	2,7 $\pm$ 0,3	4,4 $\pm$ 0,5
D	2 6 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,3
Petite spirale	4,2 $\pm$ 1,2	5,0 $\pm$ 1,4
Grande spirale	1,5 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,5

Taux cumulatifs annuels, pour 100 Femmes, de grossesses non désirées par type de stérilet, avec indication de l'erreur standard sur 27.575 Femmes, 477.157 mois-Femme.

TIETZE 8ème Rapport 1967

TABLEAU N° 4.

Lorsqu'une grossesse est découverte chez une Femme porteuse d'un D.I.U., trois éventualités doivent être envisagées : ou la Femme a expulsé son D.I.U. sans s'en être rendu compte, ou la grossesse survient sur un stérilet en place, ou sur un stérilet ayant entraîné une perforation asymptomatique. Sauf dans ce dernier cas où une laparotomie est recommandée pour enlever ce corps étranger, l'abstention est de règle. Quant bien même le stérilet serait en place sur une grossesse, il ne vaut mieux pas y toucher : on risquerait d'augmenter les risques d'un avortement qui seraient déjà d'environ 10 à 20 % (KAHN NATHAN) quoique l'OMS

signale que l'on ignore si la présence d'un dispositif intra-utérin augmente ou non la probabilité des avortements spontanés (40-51).

Ces grossesses survenant chez des femmes porteuses de stérilet, doivent être particulièrement suivies: Outre ce risque d'avortement préalablement signalé, il semblerait que la découverte d'une grossesse extra-utérine soit chose relativement courante puisque beaucoup d'auteurs considèrent la fréquence de cette anomalie comme comprise entre 7 et 5 % des grossesses, soit environ 1 grossesse extra-utérine sur 15 à 20 grossesses normales.

J'ai pourtant écrit précédemment que le taux des grossesses extra-utérines chez les femmes porteuses de dispositifs intra-utérins était intérieur au taux considéré comme normal (1/300) : il faut, dans ce cas, rapporter le nombre de grossesses extra-utérines non pas au nombre de grossesses effectivement survenues, mais à celui qu'on aurait enregistré s'il n'y avait pas eu contraception (55-26).

8. — LES RETRAITS.

Nous avons signalé, à plusieurs reprises, l'éventualité d'un retrait pour causes médicales du dispositif intra-utérin. Ces retraits constituent la cause la plus fréquente de cessation d'emploi du stérilet.

Mais alors que pour les autres incidents, une relation de causes à effet pouvait être constatée entre le phénomène clinique et le stérilet, (en fonction de sa composition, sa taille, sa forme, etc...) ici, une telle relation ne peut être formellement établie. Tout au plus peut-on se borner à constater que ce sont les dispositifs intra-utérins de grande taille qui obligent le plus souvent à une intervention de retrait.

Si les causes de ces retraits sont le plus souvent médicales, 75 % des cas, il faut cependant constater que ceux-ci sont réclamés par la pateinte dans 25 % des cas (54.50) sans raison médicale apparente.

En ce qui concerne les causes de retraits médicaux, signalons les troubles menstruels, les hémorragies, les douleurs. Il est à noter que les retraits surviennent principalement au cours du premier mois, pour diminuer progressivement par la suite. Tableau n° 3).

L'organisation mondiale de la santé a souligné un fait qui nous semble intéressant : les statistiques effectuées sur des programmes nationaux montrent un taux de retrait plus élevé que celui trouvé sur des programmes privés. A cela trois raisons peuvent être invoquées :

1) La motivation de la femme certainement plus importante en programme privé qu'en programme national...

2) La surveillance et la prévention d'un rejet d'une femme appareillée, plus soigneuse dans le domaine privé...

3) Enfin un fait qu'il ne faut jamais négliger quand on aborde le domaine de la contraception, à savoir la préparation psychologique. Il est probable qu'un médecin s'occupant personnellement d'un groupe de femmes porteuses d'un D.I.U. obtient de meilleurs résultats que le médecin (ou l'infirmier !) délégué à la surveillance de tant de patientes. Confers Tableau 1).

Nous signalons dans ce chapitre un fait pouvant paraître paradoxal, à savoir l'absence totale d'effet contraceptif du stérilet après retrait de celui-ci : les femmes ayant demandé l'ablation de leur dispositif se retrouvent enceintes (54) pour 40 % dans les trois mois, pour 60 % dans les six mois, suivant le retrait de l'appareil.

9. — DISPOSITIF INTRA-UTERIN ET CANCER

Pour clore ce chapitre sur la tolérance clinique des dispositifs intra-utérins, il faut signaler que tous les auteurs rejettent pratiquement la responsabilité de ces dispositifs dans la genèse d'un éventuel cancer de l'utérus ou d'un cancer du col utérin s'il existe un prolongement transcervical.

HALL et STONE n'ont, dans leur étude, retrouvé aucun cas de cancer. Margulies (d'après Southam) aurait, sur 1,800 cas étudiés, noté deux cas de cancer cervical in citu. PINCUS, GARCIA et ROCAMARA ont trouvé 1 cas de carcinome in situ sur 60 biopsies cervicales. Certains auteurs (1) signalent la possibilité d'observer dans 10 % des cas quelques atypies cellulaires mais ils notent que **« cytologic evidence of endometrial atypia specifically attribuable tho the device has not been observed ».**

Il semble prouvé actuellement, avec le recul de plus de 20 ans dont on dispose, que les dispositifs intra-utérins, quels qu'ils soient, ne favorisent pas l'apparition d'une éventuelle néo-formation. Il semblerait que la fréquence du cancer soit la même chez les femmes appareillées et chez les femmes n'utilisant pas ce moyen contraceptif (27.43.40).

B. — REMARQUES CONCERNANT L'EMPLOI D'UN DISPOSITIF

Il nous semble devoir rappeler, en premier lieu, que les dispositifs intra-utérins ne constituent pas un moyen de contraception efficace à 100 %. Ces grossesses survenant chez les femmes appareillées sont imputables à :

1 — Un dispositif expulsé sans que la femme s'en soit rendue compte.

2 — Une perforation asymptomatique (éventualité rare malgré tout).

3 — Un échec pur et simple du stérilet resté en place.

Le port d'un tel appareil est responsable d'une symptomatologie clinique pouvant être assez riche. Outre l'éventualité d'une

grossesse qu'on ne devra jamais négliger, deux incidents principaux méritent d'être bien connus :

Les HEMORRAGIES occasionnées par les dispositifs intra-utérins n'ont aucun caractère clinique particulier. Aussi, même prévenu que la patiente est porteuse d'un dispositif, un examen gynecologique soigneux s'impose surtout si ces hémorragies surviennent après une longue période de latence.

Les PERFORATIONS doivent systématiquement être recherchées de la radiographie — à faire avec la plus grande prudence — devant toute femme :

— qui viendrait consulter pour une grossesse.

— qui constaterait la disparition du fil transcervical présent sur certains dispositifs, tout en étant sûr qu'il ne s'agit pas d'une expulsion menstruelle.

Les perforations entraînant un tableau clinique sont rares mais on ne devra pas négliger cette étiologie.

Nous devons, ici, préciser à quel moment le dispositif intra-utérin agit en temps que « contraceptif ». Nous n'avons pu avoir une idée précise sur ce point tant l'opinion de différents auteurs est, pour le moins, hésitante.

Certains pensent que le stérilet n'est pas un moyen contraceptif au sens propre du terme, dans la mesure où il n'empêche pas la fécondation ; quatre arguments sont en faveur de cette hypothèse :

1 — On peut parfois noter sur des biopsies d'endomètre un aspect d'endométrite abortive. La fréquence d'une telle anomalie est faible, 3 % pour I. COHEN, 1 % pour OBER et il ne faut pas oublier que cet aspect se voit aussi chez la femme normale.

2 — La survenue d'une grossesse tend à prouver que le dispositif intra-utérin n'empêche pas toujours la fécondation.

3 — On a retrouvé, dans les trompes utérines de certaines femmes porteuses d'un dispositif, des ovules fécondés.

4 — Le quatrième élément en faveur de cette hypothèse serait la constatation fréquente (mais non absolue) des retards de maturation de l'endomètre qui agiraient en rendant l'implantation de l'œuf impossible. Si ces faits sont indiscutables, aucun n'est constant.

D'autres auteurs considèrent que le dispositif inta-utérin n'agit pas sur un ovule fécondé, arguant qu'aucun retard de cycle n'a été constaté chez les femmes porteuses d'un dispositif (alors qu'ils devraient être fréquents si le dispositif était responsable d'un avortement précoce) et que les biopsies d'endomètre tendent à prouver l'absence constante de toute réaction déciduale.

Nous pensons qu'à l'heure actuelle, trop peu d'éléments de certitude permettent d'avoir une opinion tranchée en toute objectivité : c'est un peu l'idée exprimée dans le rapport de l'O.M.S.

Il est à signaler que les expérimentations animales n'apportent aucune certitude, aucune extrapolation ne pouvant être faite tant les résultats sont différents d'une espèce à une autre.

En ce qui concerne le mode d'action de ces dispositifs intra-utérins, il semble, à notre avis, résulter de plusieurs facteurs qui, en s'additionnant, sont responsables de l'effet contraceptif. S'il est probable que les réactions inflammatoires, même minimes, jouent un rôle important, il ne faut pas négliger pour autant, ni les anomalies de maturation, ni les altérations capillaires : les premières ne permettent pas une nidation correcte, les secondes créent une ischémie relative plus ou moins diffuse de l'endomètre

On peut également retenir :

— La possibilité d'une augmentation de la vitesse du transit tubaire.

— L'hypothèse soulevée par Ancla et collaborateurs, selon laquelle le dispositif provoquerait, chez la femme, un « dysfonctionnement ovarien caractérisé par une insuffisance lutéinique et probablement œstrogénique ».

Dans cette étude sur les dispositifs intra-utérins, nous ne pouvons passer sous silence, malgré que ce ne soit pas tout à fait là l'objet de notre étude, les conditions de pose et les grandes indications.

I. .. LA POSE D'UN DISPOSITIF INTRA-UTERIN

La pose d'un dispositif intra-utérin ne doit jamais être faite à la légère. Cette intervention, si elle semble par elle-même anodine, doit être conduite tout aussi méticuleusement qu'une intervention chirurgicale importante. Une anesthésie générale est préférable à tout autre mode d'anesthésie, quoique non obligatoire.

Elle doit se faire en salle d'opération avec toutes les précautions d'aseptie que cela entraîne.

Avant l'insertion du dispositif dans la cavité utérine, une hystérométrie minutieuse permettra de bien adapter la taille du stérilet à celle de la cavité utérine. Nous avons vu l'importance de cette notion, nous n'y reviendrons pas.

Le médecin devra en outre effectuer deux démarches, nous semblant primordiales pour la tranquillité et la sécurité ultérieures de la patiente.

A) L'ENTRETIEN AVEC LA PATIENTE

L'entretien avec la patiente et si possible avec son conjoint, revêt à nos yeux une grande importance, dans la mesure où une femme prévenue sincèrement des risques inhérents à cette métho-

de, informée de la survenue possible d'une grossessse etc... nous semble beaucoup plus apte à supporter les incidents probables qu'une personne non ou mal avertie.

Si l'avis (et la présence du conjoint) nous paraît souhaitable, c'est uniquement pour éviter à la femme d'avoir, à elle seule, à prendre la responsabilité d'un acte qui pourrait la culpabiliser par la suite. Toute décision de cet ordre est d'ailleurs le fait d'un couple.

B) UN EXAMEN GYNECOLOGIQUE

Un examen gynécologique approfondi doit précéder la pose du dispositif. L'anamnese doit être soigneuse : on devra s'efforcer de faire préciser par la femme toute anomalie de règles, tout saignement, toute leucorrhée. L'examen clinique devra éliminer l'éventualité d'un fibrome, d'une néoplasie, d'une malformation utérine ou d'une infection... tous cas où la pose du stérilet est contre-indiquée dans la mesure où celui-ci risque d'aggraver les symptômes déjà présents.

L'examen gynécologique doit être complété par deux examens para-cliniques, à savoir :

1 — Un cyto-diagnostic effectué au niveau du col pour dépister une éventuelle néoplasie débutante.

2 — Un frottis vaginal qui permettra de confirmer le moment du cycle donné par la femme, le dispositif intra-utérin ne devant être inséré qu'entre le 2e et le 10e jour du cycle.

Si, enfin, un doute persiste en ce qui concerne l'éventualité d'une anomalie utérine, une hystérographie pourrait être faite. Pour toutes ces raisons auxquelles il convient d'ajouter la nécessaire surveillance par un personnel compétent, nous pensons devoir rappeler que l'insertion d'un tel dispositif doit être faite en milieu hospitalier, sous la responsabilité d'un gynécologue qualifié. Il nous semble impensable qu'elle puisse se faire ailleurs, « à la sauvette ».

2. — LES INDICATIONS

Les grandes indications de cette méthode contraceptive sont au nombre de trois :

1 — Les dispositifs intra-utérins semblent constituer le mode de contraception le plus efficace dans les pays en voie de développement, dans la mesure où, une fois posés, ils ne nécessitent pas une participation active de la femme.

2 — C'est un peu pour la même raison que ce moyen contraceptif sera prescrit chez les malades mentales, la contraception orale risquant d'être inefficace par un « conditionnement » suffisant de la malade.

3 — Enfin, ce moyen pourra être proposé aux femmes qui, désireuses d'utiliser un moyen contraceptif, ne peuvent, pour des raisons médicales, avoir recours à la contraception orale.

Notons ici que ce moyen, de par sa fiabilité non absolue, ne doit pas être utilisé chez les femmes pour qui une grossesse constituerait un risque vital.

V. — TOLÉRANCE TISSULAIRE CHEZ LA FEMME

A. — TECHNIQUES UTILISEES

Pour étudier (1) la tolérance tissulaire chez la femme, nous avons utilisé les ressources de la microscopie optique pour l'étude topographique et la microscopie électronique.

En microscopie photonique, les fragments, après fixation pendant 24 heures dans du formol à 10 %, furent inclus en paraffine. Plusieurs colorations furent utilisées :

— En ce qui concerne les méthodes topographiques :
  — Trichrome selon Gabe
  — Azo-carmin
  — Hematoxyline de Regaud.

— Pour les recherches histo-chimiques :
  — P.A.S.
  — Bleu de toluidine à 3 Ph différents
  — Bleu alcian — P.A.S.

En microscopie électronique, nous utilisâmes pour la fixation la méthode de SCALLEN. Après une fixation de deux heures par du formol à 2 % et de la glutaraldehyde à 2 % dans un tampon à 0,2 M de cacodylate de sodium contenant 0,05 % de chlorure de calcium, un rinçage d'environ 4 heures (pouvant être prolongé 12 à 18 heures) dans une solution 0,1 M de cacodylate contenant 0,05 % de chlorure de calcium, nous permettait un temps de transport suffisant. Une post-fixation de deux heures par du trétroxyde d'osmium à 1 % dans une solution de cacodylate de sodium à 0,2 %, terminait la fixation.

Les blocs étaient alors déshydratés, montés en épon et colorés ou par l'acétate d'uranyle à saturation dans l'eau pendant une heure, ou selon la méthode de Venable. Les blocs furent coupés sur un Ultrotome LKB et observés sur un microscope électronique SIEMENS EMISKOP.

B. — NOS DIFFERENTES OBSERVATIONS

Première observation

Madame DOU... J., est âgée de 32 ans. Sur cette femme, non

---

(1) Nous remercions ici le Docteur CANEL, qui a procédé aux prélèvements biopsiques.

appareillée, n'ayant aucun antécédent gynécologique, infectieux ou hémorragiques, une biopsie est effectuée au vingt-sixième jour du cycle selon la datation de la patiente.

Les coupes montrent un épithelium glandulaire en stade « sécrétoire avancé » : les glandes sont très ramifiées, présentant l'aspect « en dentelle » : de nombreuses épines conjonctives s'infiltrent dans la lumière glandulaire, recouvertes d'un épithélium cylindrique sécrétoire, la double coloration P.A.S. bleu alican mettant en évidence :

— la présence de mucus à la partie apicale des cellules épithéliales ;

— la présence de glycogène intra et extra-cellulaire.

Au niveau du stroma, les artérioles spiralées sont nettement différenciées, une ébauche de réaction déciduiforme est notée, ainsi qu'un léger œdeme. Deux phénomènes nous semblent devoir être signalés :

1) Une infiltration hémorragique siégeant principalement sous l'endothélium ;
2) La présence de quelques cellules blanches (leucocytes et lymphocytes).

Deuxième observation

Madame LE... Michèle, 37 ans, et appareillée depuis six ans avec un appareil en polyéthylène. Le dispositif intra-utérin avait été, jusqu'à présent, parfaitement toléré, puisqu'à part quelques hémorragies dans les deux semaines suivant la pose, aucun trouble imputable au dispositif n'a été retrouvé. Un fait mérite d'être signalé : il n'y a eu, pendant ces six années, ni retrait, ni expulsion, le dispositif n'ayant jamais été changé.

Madame LE... est venue consulter pour des hémorragies à type de méno-métrorragies ayant commencé il y a un mois et demi. Les bilans clinique (à la recherche d'une autre étiologie d'origine génitale) et humoral s'avèrent négatifs. L'hystéro-salpingographie montre une hyperplasie de la muqueuse.

Une biopsie à la sonde de Novack est effectuée au quatorzième jour du cycle selon la patiente, sur le bord latéral gauche.

Les coupes histologiques réalisées montrent un épithélium

glandulaire que l'on peut situer au stade prolifératif moyen ou avancé (soit vers les 13-14e jour du cycle, date coïncidant avec les renseignements fournis par la patiente) : les cellules glandulaires sont cylindriques hautes, présentant par endroit un aspect pseudo-stratifié. Une coloration par une laque ferrique progressive permet de mettre en évidence quelques mitoses. Les polysaccharides sont peu abondants, groupés à la base des cellules glandulaires. Aucune anomalie, aucune monstruosité nucléaire ne sont retrouvées.

Le tissu conjonctif sous-jacent présente une double infiltration hémorragique et leuco-lymphocytaire. Les cellules et les fibres conjonctives ne sont augmentées ni en nombre, ni en volume, une légère réaction fibreuse pouvant être cependant notée autour de quelques capillaires. Aucun œdeme, aucune réaction déciduale n'est retrouvée.

Les vaisseaux sanguins, principalement les capillaires, présentent deux anomalies :

1) Certaines membranes basales semblent discontinues, rompues, laissant une solution de continuité entre la lumière vasculaire et le stroma conjonctif environnant.

2) On note dans certains capillaires, la présence de petits agrégats situés juste contre la membrane basale, ne prenant pas l'orangé G, donnant par contre une réaction positive après coloration au P.A.S. Ces agrégats n'occupent qu'une faible portion de la lumière. Nous avons parfois remarqué qu'ils correspondent à une zone où la membrane basale semble discontinue.

Les colorations histo-chimiques n'ont révélé aucune anomalies.

Troisième observation

Madame TOR... Monique, âgée de 30 ans, est appareillée depuis 10 mois, avec un appareil type « boucle de Lippes ». Aucun trouble imputable au dispositif n'est retrouvé à l'anamnèse. Une biopsie est faite au neuvième jour du cycle, selon la datation de la patiente, à peu de distance du dispositif, semble-t-il, la sonde de Novack ayant buté sur l'appareil.

L'épithélium est constitué de cellules cylindriques hautes, présentant un noyau allongé, situé au tiers inférieur de la cellule. A

certains endroits cependant, l'épithélium apparaît plus bas, presque cubique, le noyau tendant à devenir sphérique.

L'épithélium glandulaire est fait de cellules cylindriques ayant l'aspect décrit précédemment. La lumière est de taille moyenne, régulière, libre de toute sécrétion. On ne note que peu de figures de mitose. Il n'y a que très peu de glycogène décelable, la sécrétion muqueuse est inexistante. Cet aspect nous semble bien coïncider à la datation du cycle donnée par la patiente.

L'étude du stroma montre de nouveau les trois anomalies précédemment décrites, c'est-à-dire :

1) L'infiltration hémorragique qui semble ici moins diffuse, localisée principalement sous l'endothélium, les zones plus profondes du stroma semblant mieux respectées.

2) L'infiltration blanche, surtout faite dans ce cas de cellules mononucléées, les leucocytes étant retrouvés moins fréquemment (à noter que ceux-ci sont parfois situés dans l'épithélium glandulaire même).

3) Les anomalies vasculaires amènent les mêmes réflexions que précédemment. Signalons quand même leur plus grande fréquence, plus importante nous semble-t-il, que dans la seconde observatoin.

Aucune anomalie cellulaire n'est retrouvée. Les réactions histochimiques sont normales.

QUATRIEME OBSERVATION

Madame SIM... Annick, âgée de 29 ans est appareillée depuis le 20 juillet 1970. Les suites de pose du dispositif ont été réduites à quelques saignements, les règles suivantes ayant été prolongées de quelques jours. Actuellement la patiente accuse quelques douleurs « dans les reins », douleurs que nous n'osons relier au port du dispositif.

Un prélèvement biopsique est effectué au 25e jour du cycle selon la patiente.

Aucune anomalie majeure n'est retrouvée :

— L'aspect de l'endomètre correspond à la datation donnée par la patiente.

— L'infiltration par des cellules de la lignée blanche est très réduite.

— Les phénomènes hémorragiques sont minimes, siégeant principalement sous l'endomètre.

— Le chorion ne présente rien de particulier, un léger œdème tendant à le distendre un peu. On ne note pas de réaction déciduiforme.

— Les vaisseaux apparaîssent normaux dans leur immense majorité, quoique nous ayons encore visualisé la présence de quelques agrégats intra-capillaires.

— Les réactions histochimiques (P.A.S. - bleu alcian) sont normales.

La microscopie électronique s'est révélée décevante dans son ensemble. Aussi, avons-nous jugé préférable de confondre nos différentes observations.

Nous retrouvons la double infiltration, rouge et blanche. En ce qui concerne l'infiltration du chorion par des cellules de la lignée blanche, la microscopie électronique nous a permis de visualiser beaucoup plus aisément les différents types cellulaires déjà observés en microscopie photonique : polynucléaires neutrophiles, quelques rares éosinophiles et les lymphocytes. A signaler que nous avons observé une fois, la présence d'un petit foyer de nécrose touchant 3 ou 4 cellules épithéliales, foyer circonscrit par de nombreux polynucléaires.

Le fait le plus saillant nous semble-t-il, est la présence « d'agrégats » dans la lumière de petits capillaires. Ces agrégats n'oblitèrent pratiquement jamais la lumière vasculaire, semblent adhérer à la membrane basale, ne touchent ni les artérioles, ni les veinules. La fréquence de cette anomalie semble être malgré tout assez minime, quoique l'ayant constatée sur toutes nos biopsies ! C'est d'ailleurs la biopsie témoin qui nous permit de visualiser la nature primitivement plaquettaire de tels thrombus : Cinq plaquettes encore intactes s'étant groupées contre l'endothélium vasculaire. Il est probable que leur destruction plus ou moins complète par la suite, entraîne la transformation de ce clou en un thrombus fibrino-plaquettaire dans lequel il devient difficile sinon impossible de reconnaître les constituants primordiaux.

Confirmant également un fait suspecté par la microscopie optique, nous avons remarqué la rupture de certaines membranes

basales capillaires. Nous n'avons pourtant pas constaté les « micro-anévrysmes pariétaux » pouvant faire penser à la rupture imminente de cette membrane basale.

La dynamique cellulare, au cours du cycle, semble également respectée : aucun retard de maturation n'a été décelé, le réticulum endoplasmique et les mitochondries semblant avoir un développement normal.

Il ne nous est apparu aucun phénomène de fibrose ; la fibrinogénèse semble être normale, il n'y a pas d'augmentation du nombre de fibrocytes.

Un dernier point à noter quoique trouvé chez la femme non-appareillée : la transformation ciliaire de l'endomètre. L'eudothélium peut, par endroits, présenter des cils à la place des microvillosités.

C) DISCUSSION

Les études histologiques faites sur l'utérus de femmes porteuses de dispositifs intra-utérins sont assez concordantes, tout du moins dans leurs grandes lignes.

Certains auteurs (II. 26) ont eu recours, en vue d'une étude histologique, non aux biopsies d'endomètre, mais à des pièces d'hystérectomie prélevées lors d'affections intercurrentes n'ayant aucun rapport avec le port du dispositif intra-utérin, celui-ci n'ayant été posé qu'une fois la décision opératoire prise. Ce sont ces études sur utérus entier qui ont permis de constater que le myomètre était absolument normal quand bien même (36) le dispositif se serait enfoncé dans l'endomètre jusqu'au contact du myomètre.

Les anomalies concernant en propre l'endomètre peuvent être regroupées en plusieurs chapitres. Aussi examinerons-nous successivement :

— le retentissement mécanique du dispositif sur l'endomètre.

— les réactions inflammatoires.

— les anomalies de maturation.

— les altérations capillaires.

— les éventuelles atypies cellulaires.

1. — RETENTISSEMENTS MECANIQUES DU D.I.U. SUR L'ENDOMETRE.

Mécaniquement, le dispositif intra-utérin imprime sa forme en creux dans la muqueuse utérine. BUCKLE, MORESE font remarquer que les phénomènes inflammatoires siègent principalement au niveau de ces zones de pression, et qu'à cet endroit l'endomètre apparaît aminci, érodé, l'endomètre tendant à recouvrir le dispositif qui reposerait presque directement sur le myomètre. BONNEY et AL pensent que la diminution de hauteur de la muqueuse utérine située sous le stérilet pourrait également s'expliquer par un retard de maturation de cette zone sous l'effet des hormones ovariennes. Nous y reviendrons par la suite.

Nous avons placé dans ce chapitre, les phénomènes hémorragiques. Ceux-ci doivent être discutés : s'il semble indéniable, ne serait-ce que par la symptomatologie clinique, que les dispositifs intra-utérins sont à l'origine de saignements, la (ou les) cause (s) de ces hémorragies reste (nt) assez obscure (s). L'origine mécanique de ces hémorragies semblerait probable dans la mesure où elles prédominent au niveau des couches superficielles de l'endomètre, zones plus exposées aux traumatismes créés par le dispositif que les zones profondes.

L'examen histologique ayant toujours été fait, suite à un prélèvement à la sonde de Novack, il faut tenir compte dans nos appréciations de l'acte traumatisant que représente la biopsie à la sonde, surtout sur un tissu conjonctif aussi lâche que celui de la muqueuse utérine. Si nous avons décrit la rupture de la membrane basale de certains capillaires, la présence d'agrégats dans la lumière vasculaire, nous avons toujours eu à l'esprit un possible artefact de technique histologique et surtout la distortion imposée aux tissus par la sonde de Novack. Une biopsie témoin, prélevée dans les mêmes conditions, nous aurait peut-être permis d'avoir une position plus tranchée sur cette question. Celle que nous avons effectuée était prélevée sur une femme présentant un endomètre en phase pré-menstruelle : nous n'avons pu, en fait, en tirer de véritables conclusions, retrouvant sur cette biopsie une infiltration hématique, à vrai dire plus localisée, accompagnée de la rupture de quelques capillaires.

2. — REACTIONS INFLAMMATOIRES.

La difficulté d'interpréter une biopsie d'endomètre quand les anomalies sont discrètes a été signalée (9.36). L'infiltration de la muqueuse utérine par des cellules de la lignée blanche, nous pose un autre problème : quelle est l'exacte responsabilité du dispositif intra-utérin dans la génèse de cette constatation ?

La biopsie témoin nous apporte ici un argument de valeur : il nous est apparu que l'infiltration blanche était relativement plus importante chez les femmes porteuses d'un dispositif. De même, il nous a semblé que cette infiltration n'était pas plus importante chez les femmes appareillées de longue date que chez celles portant leur dispositif depuis quelques mois.

Comme nous allons le voir, si la majorité des auteurs admettent que les dispositifs intra-utérins sont responsables de cette infiltration, leurs opinions divergent sur deux points : l'importance de celle-ci et le diagnostic histologique qui pourrait la caractériser.

1) Pour certains (36.38), une infiltration par des cellules de la lignée blanche est physiologique chez la femme :

> « The significance of mononuclear leukocytic infiltration of the endometrium is always extremely difficult to assess since the presence of such cells is a normal finding in the latter stages of endometrial development ».

Ces auteurs considèrent que « même pendant les stades prolifératifs et secrétoires précoces (...) la présence de cellules blanches est sans signification » si elle ne s'accompagne d'une infiltration de « plasma cells or œsinophils ».

2) Doit-on considérer cette infiltration comme étant le témoin d'une endométrite chronique ? Certains auteurs ont voulu caractériser cette affection par une infiltration plasmocytaire, qu'elle soit isolée ou accompagnée par d'autres éléments de la série blanche (35.44). D'autres (59) pensent que l'infiltration éosinophylique est le stigmate de l'endométrite chronique.

Peut-être est-ce pour cela en partie (il faut ici tenir compte de l'échantillonnage différent) que les pourcentages d'endométrite chronique relevés histologiquement, sont pour le moins variables : MISHELL et Collaborateurs signalent une fréquence atteignant ...45 %, OBER 28 % (fréquence trouvée chez les patientes accusant un ou plusieurs symptômes cliniques. Elle chute à 12,5 % chez les femmes cliniquement indemnes), ROZIN 17 %, ISRAEL 13 %, JESSEN, LANE, GREENE 10 % (à signaler que dans cette étude, seules trois femmes sur 121 présentaient un tableau clinique évident), LEE et Collaborateurs... 1,2 %.

3) Peut-on rattacher cette infiltration à une contamination bactérienne de la cavité utérine ? MISHELL a montré qu'un mois après l'insertion du dispositif, la cavité utérine était de nouveau stérile, stérilité faisant suite à une brève période de septicité due à l'insertion du stérilet. Il ne semble donc pas qu'il faille considérer cette infiltration comme étant de nature infectieuse.

4) Ne peut-on la considérer comme le témoin d'une réaction de type « à corps étranger », réaction due en propre au dispositif intra-utérin ? Cette opinion est partagée par plusieurs auteurs (1.14.19.35.36), l'infiltration devant être pour eux plutôt rapprochée d'une réaction de ce genre qu'à une endométrite chronique.

5) Enfin, signalons que pour d'autres auteurs, cette infiltration n'a aucune valeur, quand bien même elle puisse être rattachée aux dispositifs (6.9.10.12.25.37).

En ce qui nous concerne, nous ne pensons devoir retenir le diagnostic si souvent avancé d'endométrie chronique pour plusieurs raisons :

— un certain degré d'infiltration paraît physiologique
— l'absence (presque) constante de germes
— l'absence (presque) constante de symptômes cliniques
— la reversibilité totale et rapide de cet état après ablation du stérilet.

Plus qu'une réaction infectieuse, cette infiltration paraît traduire un phénomène inflammatoire minime dû en propre à ce corps étranger.

Nous pensons qu'il n'y a pas de corrélation entre l'image histologique, l'histoire clinique et la durée d'utilisation du dis-

positif intra-utérin, suivant en cela l'opinion de certains auteurs (12.25).

Outre cette infiltration par des cellules de la lignée blanche, l'œdème est un élément que l'on pourrait rapprocher des phénomènes inflammatoires. Celui-ci n'est noté qu'inconstamment. Pour certains d'ailleurs, il témoignerait plus d'une stase vasculaire due à la pression mécanique du dispositif sur les vaisseaux que d'une inflammation (36.) Il est à noter que cette opinion tendrait à confirmer une de nos hypothèses dans nos expérimentations animales, selon laquelle nous avions déjà rattaché l'œdème à un phénomène purement mécanique.

3. — ANOMALIES DE MATURATION.

Nous n'avons pas constaté d'anomalies pouvant nous faire suspecter un éventuel effet du dispositif sur la maturation de l'endomètre. Sur l'étude restreinte que nous avons faite, il ne nous est pas apparu un quelconque asynchronisme de la maturation de l'endomètre sous l'effet des hormones ovariennes comme cela a été décrit par certains auteurs.

Il nous sera pourtant bien difficile d'exprimer une idée précise tant apparaissent nombreuses et parfois divergentes les observations de différents auteurs. Pour certains (1.19.21.38.42.52. 59), la croissance de la muqueuse utérine sous l'influence des hormones ovariennes n'est pas modifiée par la présence du dispositif.

BONNEY et Collaborateurs ont une opinion plus indécise dans la mesure où ils ont constaté que la muqueuse utérine située juste sous le stérilet semblait subir avec retard (the histologic maturation seems to be retarded under the loop) les influences hormonales. Si on en croit TAMADA par contre, on ne note aucune modification notoire au niveau de la zone de contact du stérilet :

> « Cyclic changes in the firmely attached sections, were not différent from in the gree areas ».

D'autres auteurs ont, à l'inverse, signalé des anomalies de maturation. SAMMOUR (46) sur 122 biopsies prélevées en phase progestative, retrouve 80 biopsies ayant un aspect prolifératif persistant, signalant que les signes d'ovulation récente sont trouvés aux environs du 26e jour du cycle. WYNN (60) note également un développement asynchrone de l'endomètre ainsi que OBER (39). ANCLA (2.3.4.) signale que le développement de l'endomètre ne se fait pas toujours correctement, 33 % des cas examinés présentant un aspect prolifératif persistant. Notons ici que cet asynchronisme dans la maturation endométriale a également été constaté chez le rat.

Enfin, il a été parfois constaté non un retard de maturation mais au contraire, un développement plus rapide (6.14.46).

La microscopie électronique a permis de retrouver des anomalies de maturation (40.60), caractérisées par :

— L'apparition prématurée de la formation réticulaire du nucléole.

— La présence de grandes mitochondries pendant les stades proliférátifs alors qu'elles ne sont retrouvées normalement qu'en phase post-ovulatoire.

— L'altération de développement du réticulum endoplasmique.

Ces anomalies sont intéressantes à connaître dans la mesure où elles permettent d'entrevoir un éventuel mode d'action. La muqueuse utérine restée en phase proliférative ne permet pas une nidation correcte.

Ce raisonnement doit malgré tout être tempéré : ces retards de maturation sont inconstants et sont parfois même remplacés par des avances de maturation. Si, pris isolément, ces phénomènes pourraient expliquer l'effet contraceptif, il ne faut leur accorder l'entière responsabilité de cet effet. De plus, ils n'auraient jamais été retrouvés sur les pièces histologiques provenant ou d'hystérectomie ou de curetage (21.24.36.38).

4. — LES ALTERATIONS CAPILLAIRES.

Les altérations pouvant exister au niveau des vaisseaux chez la Femme porteuse d'un dispositif intra-utérin semblent être une notion d'apparition récente.

Nous avons décrit quelques phénomènes de thrombose, tant en microscopie optique qu'en microscopie électronique. Ces faits sont confirmés par plusieurs auteurs (5.6.11.19.40). ANCLA et Collaborateurs insistent sur deux points :

1) Les thromboses vasculaires touchent uniquement les petits capillaires de l'endomètre. Constituées primitivement par des plaquettes, elles se modifient par la suite pour devenir fibrino plaquettaires. Elles ne seraient pas constantes, retrouvées dans environ 33 % des cas, ces thrombi semblant « sinon rare, du moins assez peu nombreux en valeur absolue ».

2) Les altérations de la paroi capillaire : en regard du thrombus la paroi est fissurée, faisant apparaître de micro-anevrysmes, qui se rompant, créent une solution de continuité permettant l'extravasation de globules rouges.

Ces auteurs signalent que ces deux phénomènes ne sont retrouvés que chez les femmes porteuses d'un dispositif et présentant cliniquement des hémorragies. Nous ne partageons pas cette opinion, les phénomènes thrombotiques nous étant apparus avec peu de fréquence il est vrai, sur toutes nos biopsies.

Ils expliquent la formation de ces thrombi en évoquant la nécrose des cellules du chorion, nécrose qui, libérant de la thromboplastine tissulaire, favoriserait la formation de ces clous plaquettaires simples ou fibrino plaquettaires. Ils pensent qu'isolé, un tel phénomène aurait peu d'effet. Par contre associé aux autres anomalies, il pourrait favoriser un effet contraceptif par l'ischémie relative qu'il engendrerait...

5. — LES ATYPIES CELLULAIRES.

Nous n'avons pas, en ce qui nous concerne, noté d'atypies ou de monstruosités cellulaires. Nous en signalons malgré tout la possibilité, tout en sachant qu'une relation de cause à effet entre D.I.U. et anomalies cellulaires doit être murement discutée ! Les résultats d'ABRAMS et de SPRITZER sont en cela évocateurs :

Sur 50 biopsies, 5 présentent des anomalies cellulaires mais une patiente a reçu préalablement un traitement par un progestatif de synthèse... deux autres patientes présentaient au moment de la biopsie, un syndrome pulmonaire aigü et les biopsies faites après guérison de ce syndrome furent négatives... Enfin, dans les deux premiers cas, une cause virale fut suspectée, mais non formellement prouvée. Là encore, les biopsies de contrôle furent négatives...

D) CONCLUSIONS HISTOLOGIQUES

Malgré l'étude histologique réduite que nous avons faite sur l'endomètre de la femme porteuse d'un stérilet, nous ne pensons pas que les dispositifs intra-utérins induisent des lésions spécifiques au niveau de l'endomètre.

Il nous faut cependant exprimer une réserve : Le travail a été fait à partir de biopsies et il faut considérer que l'échantillonnage due à cette méthode de prélèvement est aléatoire dans la mesure où l'on ne peut affirmer avec certitude que le fragment prélevé est bien situé juste sous le stérilet ; il est alors possible que certaines anomalies aient pu nous échapper.

Cette réserve faite, il nous semble abusif de vouloir qualifier l'infiltration constatée comme signant une endomètrite chronique. Elle peut exister, elle est peut-être plus fréquente chez les femmes appareillées,mais il nous semble que cela ne soit suffisant pour dire « stérilet = endomètrite chronique ».

Si nous n'avons pas constaté d'anomalies de maturation, ceci est dû, peut-être, au fait même de notre étude, puisque cette constatation serait notée dans environ 30 % des cas.

Les anomalies vasculaires sont discrètes et, de par leur discrétion même, se pose le problème de savoir si ces thrombi sont bien causés par le dispositif ! Il n'est pas inconcevable qu'une faute technique soit à l'origine de ceux-ci !

Nos fragments biopsiques n'ont heureusement pu nous visualiser le myomètre. Celui-ci, aux vues d'hystérectomie, serait normal. Nous n'avons malheureusement pas pu trouver de renseignements concernant l'histologie du myomètre chez les femmes ayant eu une perforation. Il ne semble d'ailleurs pas qu'une telle étude ait été faite, étude qui aurait pu nous permettre de comprendre la survenue des perforations.

VI. — CONCLUSION

L'expérimentation animale nous a permis de vérifier l'absence de lésions histologiques spécifiquement imputables aux dispositifs intra-utérins. Elle nous a permis de constater l'inertie complète vis à vis de la muqueuse utérine du polyéthylène basse pression.

Si nous avons effectué ce travail pour essayer de cerner un éventuel mode d'action, reconnaissons que celui-ci ne peut être univoque : aucun phénomène ne permet à lui seul d'expliquer un effet contraceptif coïncidant avec l'efficacité statistique de la méthode.

Cette efficacité est non absolue : Les dispositifs intra-utérins ne préviennent jamais à 100 % le risque grossesse. On considère qu'un tel accident survient 2 à 3 fois pour 100 années-Femmes.

Si nous avons cru devoir insister sur les risques inhérant à cette méthode, nous avons également souligné l'importance que revêt à nos yeux la préparation de la Femme.

Nous n'avons pas pu prendre parti, au cours de cette étude, ni pour ni contre ce moyen contraceptif : rien ne nous permet de résoudre le difficile problème de savoir s'il n'est pas responsable, malgré tout, d'un avortement précoce infra-clinique. C'est la raison pour laquelle nous respectons l'opinion de certains médecins qui n'acceptent pas, au fond de leur conscience, de prescrire ce dispositif.

L'inocuité à long terme de tels dispositifs nous semble (avec le recul de plus de vingt ans pour certains), un fait indiscutable malgré quelques expériences animales contradictoires (développement de sarcomes sous cutanés, chez la souris après implantation de polyéthylène).

L'histologie est très décevante. Aucune altération majeure n'est dotée, et les quelques anomalies retrouvées ne nous semblent ni constantes, ni formellement imputables au dispositif.

VII. — RÉSUMÉ

Il nous est apparu, au cours de cette étude, que le dispositif intra-utérin est responsable de phénomènes cliniques qui, le plus souvent bénins, peuvent parfois être assez graves. Ces incidents possibles nécessitent une surveillance stricte, surtout dans les premiers mois.

L'efficacité de ce moyen contraceptif est certain mais non-absolu, une grossesse pouvant survenir même sur un dispositif en place.

Il nous faut reconnaître que, en ce qui concerne le mode d'action, nous sommes beaucoup plus riches d'éventualités que de certitudes.

Histologiquement, les modifications de l'endomètre sont minimes quoique pouvant expliquer à elles seules l'effet contraceptif.

BIBLIOGRAPHIE

1 ABRAMS R.Y. and SPRITZER T. - Endometrial cytology in patients using intra-utérine contraceptive devices. Acta Cytologica (Baltimore) 1966, 10 n° 4, 240.

2 ANCLA M. - Action et mode d'action des appareillages intra-utérins sur l'endomètre de la femme. Fertil. Orthogen 1970, 2, 13.

3 ANCLA M. et DE BRUX J. - Etude au microscope électronique des artérioles spiralées de l'endomètre humain. Ann. Anat. Path. 1964, 9, 209.

4 ANCLA M., LACROIX et DE BRUX J. - Dispositifs intra-utérins et cytologie cervico-vaginale. Presse médicale 1970 78, n° 35, 1541.

5 ANCLA M., DE BRUX et SIMON P. - Aneurysmal microthrombosis associated with intra-utérine devices in the human endometrium. An electron microscopic study. Lab. Invest. 1967, 17, 61.

6 ANCLA M., DE BRUX J. et SIMON P. - Les métrorragies au cours de la contraception intra-utérine. Etude anatomo-clinique et électronique. Presse médicale 1968, 76 n° 9, 427.

7 BARTKE Andrze J. - Effect of an I.U.D. on implantation and the decidual reaction in different stains of mice. J. Reprod. Fert. 1968 15, 185.190.

8 BOLOGNESE Ronald J. - Review of the I.U.D. Rocky Mountain Medical Journal, April 1968 53-56.

9 BONNEY W.A. Jr, GLASSER S.R., CLEWE T.J., NOYES R.W. and COOPER C.L. - Endometrial response to the intra-uterine device. Amer. J. Obst. Gynec. 1966.96.101.

10 BRONN. GRANT K. - 1969. J. Reprod. Fert. 18.475.

11 BUCKLE A.E.R. and BARNETT H.R. - Uterine histopathology in patients fitted with plastic I.U.C.D'S. J. Obstet. Gynecol. Brit. Commonwealth 1966, 73,993-999.

12 CHAUVIN P. - La contraception intra-utérine. Prog. Med. 1969 97, 35.40.

13 CHAUVIN P. - La contraception intra-utérine, à propos de mille cas. Thèse, Paris, décembre 1967.

14 COHEN I. - Aspect de l'endomètre humain sous stérilet. Feuillets du Patricien 34. 10 (nov. 1969), pp 605-612.

15 COLLOQUE de la Société Nationale pour l'étude de la stérilité et de la fécondité, « l'inhibition de l'ovulation ». Masson 70. MORICARD : Surcharges stéroïdes chroniques pp 115-139.

16 DEBRUX et WENNER - MANGEN - Retentissement des hormones ovariennes sur le tractus génita. E.M.C. Cynécologie 6.1955 20 C 10.

17 DOYLE L.L. and MARGULIS A.J. - The effects on an I.U.F.B. on reproduction in mice. J. Reproduc. Fert. 11.27.1966.

18 PARR E.L., SCHAEDLER R.W. and HIRSCH J.G. - The relationship of polymorphonuclear leucocytes to infertily in uteri containing foreign bodies. J. Exp. Med. 126, 523-538 1967.

19 ECKSTEIN P. - I.U.D'S in women and other mammals. Mechanisms of action of intra-uterine contraceptives devices in women and other mammals. Br. Med. Bull. 1970, Vol 26, n° 1. 52.59.

20 HUGHES E.C., DEMERS L.M., CSERMELY T., JONES D.B. - Organ culture of human endometrium. Effects of ovarian steroïds. Am. J. Obstet. Gyn. Nov. 1969 707.719.

21 HALL H.H., SEDLIS A., CHABON L. and STONE M.L. - Effects of intra-uterine stainless still ring on endometrial structure and fonction. Amer. J. Obstet. and Gynecol. 1965 93-1031.

22 ISCHIHAMA A., KAGABU T., IMAI T. and SHIMA M. - Cytologic studies after insertion of intra-uterine contraceptive devices. Acta cytologica 1970, 14, n° 1, 35.

23 ISCHIHAMA A. and KAGABU T. - Cytological studies after insertion of intra-uterine contraception devices. Amer. J. Obstet. and Gynecol. 1965, 91, 576.

24 ISRAEL R. and DAVIS H.J. - Intra-uterine contraception and the endometrium. J. Am. Medi. Assoc. 1966, 195 : 764.

25 JESSEN D., LANE R.E., GREENE R.R. - Intra-uterine foreign bodies : a clinical and histopathologic study on the use of the Graffenberg ring. Amer. Journ. Obstet. Gynecol. 85 : 1023, 1963.

26 KAHN-NATHAN J. - Les stérilets : à propos de 300 cas. Rev. Française Gyn. Obstet. Mai 1966, 61, n° 5, 323-334.

27 KAHN-NATHAN J. et ROSENBAUM H. - La contraception hier, aujourd'hui, demain. « L'Expansion » éditeur 1969.

28 KAR A.B. - In : Proc VIII Int. Conf. int. Plann. Parent Fed ; Santiago April 67 pp 393. International Planned Parenthood Federation, London.

29 KRONE H.A., ONISHI S., RICKERS K. - Der normale cyclus des Endometriumepithels. Arch. Gynäkol. Otsch 1969, 207 1.2.58.59.

30 MARGULIES L.C. - Intra-uterine contraception : a new approch. Amer. Journ. Obstet. Gyn. 24 : 515, 1964.

31 MARGULIES L.C. - Permanent reversible contraception with an intra-uterine plastic spiral (Perma-Spiral). Proc. of Conf. Intra-uter. Contraception Devices Ap 30-May 1. Excp. Med. Found. (Amsterdam) New-York 1962 p 61.

32 MARSTON J.H. and CHANG M.C. - Action of intra-uterine foreign bodies in the rat and rabbit. Prod. 2nd Int. Conf. on Intra-uterine contraception pp 243-347. Excerpta Medica Foundat. International Congress Series, n° 86. 242, 1964.

33 MARSTON J.H. and KELLY W.A. - The time and site of contraceptive action of an intra-uterine device in the mouse. J. Endocri. 1969, 43, 82-93.

34 MASTROIANI L. and HONGSNAND C. - Mechanism of action of the intra-uterine contraceptive device in the primate labal transport of ova and distribution of spermatozoa. Excerpta medical international congress. Series n° 86, 194, 1964.

35 MISHELL D.R., BELL J.H., GOOD R.G. and MOYER D.L. - Intra-uterine device: a bacteriologic study of the endometrial cavity. Amer. J. Obstet. and Gynecol. Sept. 1. 1966, Vol. 96, 119-126.

36 MORESE K.N., PETERSON W.F. and ALLEN S.T. - Endometrial effects of an I.U.D.. Amer. J. Obst. Gynecol. 1966 28: 323.

37 MORICARD F. - Glycogen in human uterus. Except. Medica International Congress Series n° 133. Proceding of the 5th World Congress on fertility and sterility. Juin 1966 p 399.

38 MOYER D.L. and MISHELL D.R. - Studies of the endometrium in patients using intra-uterine contraceptive devices. 1 - HISTOLOGIC CHANGES IN THE UTERUS in « intra-uterine contraception ». Proc. 2nd Intern. Conf. Excepta. Medica Foundation Intern. Cong. Ser. n° 86.159, 1964.

39 OBER W.B., SOBRERO A.J., KURMANN R. and GOLD S. - Endometrial morphology and polyethylene intra-uterine devices. A study of 200 endometrial biopsies. Amer. J. Obstet. and Gynecol. 1968, 32, 6, 782.

40 ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE - SERIE DE RAPPORTS TECHNIQUES n° 397. Les dispositifs intra-utérins. Considérations physiologiques et cliniques. Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS : Genève 1968.

41 PINCUS G., GARCIA C. and ROCAMORA H. - Vaginal and cervical histology of women using plastic intra-uterine devices.

42 RAVINA J.H. - Mode d'action des dispositifs intra-utérins. Presse Médicale, mai 70, 78, n° 23 1063-1064.

43 RICHART R.M. and BARRON B.A. - The intra-uterine device and cervical neoplasia. A prospective study of patients with cervical dysplasia. J.A.M.A. 199: 153-155, 1967.

44 ROZIN S., SACKS M.I. and SHENKER J.G. - Endometrial histology and clinical symptoms following prolonged retention of intra-uterine contraceptive devices. Amer. J. Obstet. Gynecol. 1967 97 : 197.

45 SAKURABAYASCHI et AL - Studies on intra-uterine contraceptive devices (Polyethylene rings, polyethylene metal, combined ring and rubber wing).
1 - Effectiveness and side effect. J. Jap. Obstet. and Gyn. ; Soc. Oct. 1968, Vol. 15, n° 4, 271-278.

46 SAMMOUR M.B., ISKANDER S.G. and RIFAI S.F. - Combined histologic and cytologic study of intra-uterine contraception. Amer. J. Obstet. Gynecol. 1967 98, 946.

47 SCOTT R.B. - Critical illnesses and deaths associated with intra-uterine devices. Amer. J. Obstet. and Mar 1968, Vol. 31, n° 3, 322-327.

48 SHELDON J. SEGAL - Intra-uterine contraception. Clinical Endocrinology 1968, 643.656.

49 SIMON P. - « Précis de Contraception ». 1968, Masson éd.

50 SMITH R.E. and HENEL M.R. - Lysosomes in endometrium. Endocrinology, Vol. 85, 50-67, July 1969.

51 SOUTHAM A.L. - Intra-uterine devices. Clinical Obstet. Gynec. 7 : 814.828, 1964.

52 SUJAN-TEJUJA S., VIRICK R. and MALKANI P. - Uterine histopathology in the presence of an I.U.D. In : Proc. 2nd Int. Conf. Intra-uterine Contraception. Except. Medica. Int. Cong. Series n° 86, 1964, pp 172-177.

53 TAMADA T. and MARUYAMA M. - Endometrial histology in women using Ota's rings. In : Intra-uterine contraception. Proc. 2nd Intern. Conf. Except. Medica Foundation. Intern. Congress Series n° 26, 235, 1964.

54 TIETZE C. - Seventh Progress Report. Cooperative statistical program for the evaluation of intra-uterine devices. New-York - The population council Sept 66. pp 1-27.

55 TIETZE C. - Contraception with intra-uterine devices. Amer. Journal Obstet. Gynec. 96 : 1043-1054, 1966.

56 TIETZE C. and LEWIT S. - In : Intra-uterine Contraceptive device. Proc. of the conference on int. uter. Contra. Device. New-York Oct 64, p 9, Excepta Medica Foundation.

57 THIBAULT C. et LEVASSEUR M.C. - Essai d'interprétation physiologique de l'effet contraceptif des corps étrangers dans l'utérus. Fert. Orthogen. 1970, 2, 7.

58 WILLSON J.R., LEDGER W.J. and ANDROS G.J. - The effects of an intra-uterine contraceptive device on the histologic pattern of the endometrium. Amer. J. Obstet. Gynecol. 1965, 93 : 802.

59 WILLSON J.R., LEDGER W.J., ANDROS G.J. and BOLLINGER C.C. - Genital tract infection with an intra-uterine contraceptive device : a histopathologic study. Proc. 2nd

Int. Conf. on Intra-uterine Contraception. New-York, Oct 1964.

60 WYNN R.M. - Intra-uterine device : effects on ultra structure of human endometrium. Science 156 : 1508, 1967.

61 MARGULIES L.C. - Bleeding patterns and their treatment in women fitted with coils. ur : Proc. End. Int. Conf. on I.U.C.D. Excepta Medica Foundation 1965.

62 LEE C.H., CHOW L.P., CHENG T.Y. and WEI P.Y. - Histologic study of the endometrium of I.U.D. users. Am. J. Obst. Gyn. 1967, 98, 808.

Par délibération en date du 29 mai 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Imprimerie LE CORNEC & Fils
14 VIRE